



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO
EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL
MARCADORES BIOLÓGICOS Y ESCALAS DE GRAVEDAD PARA LA
DETECCIÓN DEL PACIENTE GRAVE

Presentada por:

Pablo del Brío Ibáñez

para optar al grado de

Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Raúl López Izquierdo

Dr. Francisco Martín Rodríguez

PRESENTACIÓN

PRESENTACIÓN

TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “MARCADORES BIOLÓGICOS Y ESCALAS DE GRAVEDAD PARA LA DETECCIÓN DEL PACIENTE GRAVE”:

1.- Del Brío Ibáñez P, López Izquierdo R, Martín Rodríguez F, et al. Clinical Utility of Delta Lactate for Predicting Early In-Hospital Mortality in Adult Patients: A Prospective, Multicentric, Cohort Study. *Diagnostics*. 2020;10: 960.

doi: 10.3390/diagnostics10110960. PMID: 33212827; PMCID: PMC7697598.

2.- López Izquierdo R, Del Brío Ibáñez PD, Martín Rodríguez F, et al. Role of qSOFA and SOFA Scoring Systems for Predicting In-Hospital Risk of Deterioration in the Emergency Department. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: 8367.

doi: 10.3390/ijerph17228367. PMID: 33198151; PMCID: PMC7698163.

3.- Martín Rodríguez F, López Izquierdo R, Castro Villamor MA, Mangas IM, Del Brío Ibáñez P, et al. Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor of early mortality. *Am J Emerg Med*. 2019;37: 1627-1632.

doi: 10.1016/j.ajem.2018.11.028. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30471934.

4.- Martín Rodríguez F, López Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, Del Brío Ibáñez P, et al. Predictive value of the prehospital NEWS2-L —National Early Warning Score 2 Lactate— for detecting early death after an emergency. Valor predictivo del preNEWS2-L (Pre-hospital National Early Warning Score 2 Lactate) para la detección de la mortalidad precoz en el ámbito prehospitalario. *Emergencias*. 2019;31: 173-179. PMID: 31210449.

5.- Martín Rodríguez F, Castro Villamor MA, Del Pozo Vegas C, Martín Conty JL, Mayo Iscar A, Delgado Benito JF, Del Brío Ibáñez P, et al. Analysis of the early warning score to detect critical or high-risk patients in the prehospital setting. *Intern Emerg Med*. 2019;14: 581-589. doi: 10.1007/s11739-019-02026-2. PMID: 30627928.

DEDICATORIA

A mis padres Francisco y Carmen; a mi hermana Isabel; a Alejandra, siempre

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

No puede ser de otra manera que el primer agradecimiento sea para mis dos directores Raúl y a Paco por contar conmigo siempre en sus proyectos. No son palabras huecas como se puede pensar. Son desde el corazón, sin ellos este proyecto no hubiera visto su fin. Su generosidad y apoyo no es cuantificable. Ni que hablar de su paciencia para que, con sus consejos, este proyecto termine y de forma completamente altruista. La pasión por la investigación ha sido siempre su pilar, la enseñanza la línea común.

También reconocer el trabajo de los compañeros que han ayudado en la recogida de datos, que como es lógico, sin ellos no habiéramos podido acceder a tan amplia información clínica.

A Agustín Mayo por sus aportes estadísticos, únicos, que aumentan la calidad de los trabajos por su genialidad y singularidad.

Y, sin olvidar, a mi familia por su apoyo y aguantar que el poco tiempo que me deja el trabajo no se lo dedique a ellos:

A mis padres por el ejemplo de vida e inquietud investigadora que me han transmitido.

Por dirigirme hacia la curiosidad y nunca aceptar el continuismo.

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

1. ABC: Área bajo la curva.
2. ADL: Aclaramiento de ácido láctico.
3. ALH: ácido láctico hospitalario.
4. ALP: ácido láctico prehospitario.
5. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
6. AVDN: Alerta-Verbal-Dolor-No respuesta.
7. CART: Cardiac Arrest Risk Triage.
8. CCU: Centro Coordinador de Urgencias.
9. COR: Características operativa del receptor.
10. DAL/ DLA: Delta ácido láctico.
11. EAS/EAG en su traducción de SAEs en inglés: Evento Adverso Grave/Severo.
12. EWSs: Early Warning Scoring Systems.
13. FC: Frecuencia Cardíaca.
14. FR: Frecuencia Respiratoria.
15. GLS: Glasgow Coma Score.
16. HEWS: Hamilton Early Warning Score.
17. /C: índice de confianza.

18. INR: International Normalized Ratio.
19. INSALUD: Instituto Nacional de Salud.
20. NEWS: National Early Warning Score.
21. MCIs: Mass Casualty Incident.
22. MEWS: Modified Early Warning Score.
23. OR: *odds ratio*.
24. OTAN: Organización del Tratado del Atlántico Norte.
25. p : valor de p . Es la probabilidad de que un valor estadístico calculado sea posible dada una hipótesis nula cierta.
26. PAC: Punto de Atención Continua.
27. PAS: Presión Arterial Sistólica.
28. POCT: pruebas complementarias en el punto de atención.
29. qSOFA: quick Sequential Organ Failure.
30. RCP: reanimación cardiopulmonar.
31. RCPH: reanimación cardiopulmonar hospitalaria.
32. RCPH: Royal College of Physicians.
33. RIC: Rango Intercuartílico.
34. RRS: Sistemas de Respuesta Rápida.
35. SatO₂: saturación de oxígeno periférica

36. SAMUR: Servicio de Asistencia Municipal de Urgencia y Rescate.
37. SAPS: Simplified Acute Physiology Score.
38. SEM: Servicio de Emergencias Extrahospitalarias.
39. SET: Sistema Español de Triage.
40. SEWS: Standardized Early Warning Score.
41. SNS: Sistema Nacional de Salud.
42. SOFA: Sequential Organ Failure.
43. SPTTS: single-parameter TTS.
44. SUH: Servicio de Urgencia Hospitalaria.
45. SVA: Soporte Vital Avanzado (UVI móvil).
46. SVB: Soporte Vital Básico.
47. T^a: Temperatura.
48. TTs: Track and Trigger Scoring Systems.
49. TISS: Simplified Therapeutic Intervention Score System.
50. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
51. ViEWS: Vital Early Warning Score.

RESUMEN

RESUMEN

MARCADORES BIOLÓGICOS Y ESCALAS DE GRAVEDAD PARA LA DETECCIÓN DEL PACIENTE GRAVE

Objetivos:

E1: Evaluar la capacidad pronóstica de la ADL (correlación entre el ácido láctico prehospitalario (ALP) y el ácido láctico hospitalario (ALH)) con respecto a la mortalidad intrahospitalaria temprana (hasta dos días después del evento índice)

E2: Analizar y comparar la utilidad de las puntuaciones qSOFA y SOFA para la detección de la mortalidad temprana (dos días) y, en segundo lugar, analizar esta capacidad predictiva de mortalidad a medio plazo (30 días) en pacientes evacuados por los servicios médicos de emergencias (SEM) y trasladados a un servicio de urgencias con enfermedades agudas (infecciosas y no infecciosas). En este contexto analizaremos si las puntuaciones qSOFA y SOFA pueden utilizarse como EWS, con datos recogidos en urgencias durante la primera atención al paciente enfermo.

E3: Valorar el valor pronóstico del ácido láctico en las emergencias prehospitalarias e identificar qué niveles de ácido láctico tienen mayor valor pronóstico con el fin de facilitar la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre diagnóstica y pronóstica

E4: Identificar el valor pronóstico del ácido láctico en las emergencias prehospitalarias e identificar qué niveles de ácido láctico tienen mayor valor pronóstico con el fin de facilitar la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre diagnóstica y pronóstica.

E5: Estudiar los diferentes EWS para su uso en el ámbito prehospitalario y determinar el más adecuado en cuanto a su capacidad para predecir la mortalidad temprana de los pacientes.

Material y método:

Para poder cumplir los objetivos propuestos se diseñaron cinco estudios (E):

E1: Realizamos un estudio longitudinal prospectivo y observacional en pacientes mayores de 18 años que, tras ser evaluados por la Unidad de Soporte Vital Avanzado fueron trasladados al hospital general de referencia. Se analizaron las variables demográficas, los valores de ácido láctico prehospitalarios y la mortalidad temprana (< 30 días). El área bajo la curva de característica operativa del receptor (ABC COR) se calculó para el valor prehospitalario del ácido láctico.

E2: Estudio observacional, prospectivo y longitudinal de pacientes que son atendidos por UVI móvil y trasladados al servicio de Urgencias hospitalarias de referencia. Se recogieron variables demográficas, fisiológicas, clínicas, analíticas y

de diagnóstico principal. La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa.

E3: Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo en pacientes mayores de 18 años que fueron atendidos por la UVI móvil y trasladados a las Urgencias hospitalarias de referencia. Se analizaron variables demográficas, así como los parámetros fisiológicos y observaciones clínicas necesarias para complementar el NEWS. Posteriormente, se realizó un seguimiento de cada paciente, considerando su diagnóstico y los datos de mortalidad.

E4: Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y ciego en adultos transportados en UVI móvil desde el lugar de los hechos hasta el servicio de Urgencias hospitalarias de cinco centros de tercer nivel. Se calculó para cada puntuación, el área bajo la curva (ABC) correspondiente a las características operativas del receptor (ABC COR).

E5: Se realizó un estudio pragmático, multicéntrico, prospectivo y ciego en adultos que se atendieron de forma consecutiva por UVI móvil para posteriormente ser transportados desde el lugar de los hechos hasta el servicio de Urgencias hospitalarias. Se calculó el área bajo la curva (ABC) correspondiente a las características operativas (ABCCOR) para cada uno de los resultados.

Resultados:

E1: Un total de 279 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. La mediana de edad fue de 68 años (rango intercuartilico: 54-80 años). La mortalidad global a los 30 días fue del 9% (25 pacientes). El área bajo la curva del ácido láctico para predecir mortalidad global a los 30 días de atención fue de 0,82 (IC del 95%: 0,76-0,89). El valor del ácido láctico con la mejor sensibilidad y especificidad global fue de 4,25 mmol/L con una sensibilidad del 84% (IC del 95%: 65,3-93,6) y una especificidad del 70% (IC 95%: 65,0-76,1).

E2: Se incluyeron 707 pacientes. La mortalidad precoz tras el suceso índice antes de las primeras 48 h fue de 37 pacientes (5,2%). La escala preNEWS2-L obtuvo un área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) de 0,91 (IC 95%: 0,83-0,96; $p < 0,001$), 0,86 (IC 95%: 0,79-0,92; $p < 0,001$) y 0,82 (IC 95%: 0,76- 0,87; $p < 0,0017$) para la mortalidad a 2, 7 y 30 días, respectivamente. Su capacidad de valorar la mortalidad desciende prácticamente un 10% entre el ABC COR a los 2 días y el ABC a los 30 días.

E3: Un total de 349 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mortalidad temprana antes de las primeras 48 horas fue de 27 pacientes (7,7%). La escala con mejor capacidad para predecir la mortalidad temprana fue la National Early Warning Score 2 (NEWS-2), con un área bajo la curva de 0,896 (IC 95%: 0,82-0,97). La puntuación

con el menor error de clasificación global fue de 10 puntos con una sensibilidad del 81,5% (IC 95%: 62,7-92,1) y una especificidad del 88,5% (IC 95%: 84,5-91,6).

E4: Se incluyeron 870 pacientes en la cohorte final. La edad media de 70 años (IQR 54-81 años), de los cuales 338 (38,8%) participantes eran mujeres. La mortalidad a los dos días fue del 8,3% (73 casos), y el 20,9% de los casos fueron de una patología infecciosa. La mortalidad a dos días, el qSOFA presentó un ABC de 0,812 (IC 95%: 0,75 0,87; $p < 0,001$) globalmente con una sensibilidad de 84,9 (IC 95%: 75,0-91,4) y una especificidad de 69,4 (IC 95%: 66,1-72,5), y un SOFA de 0,909 (IC 95%: 0,86-0,95; $p < 0,001$) con una sensibilidad de 87,7 (IC 95%: 78,2-93,4) y una especificidad de 80,7 (IC 95%: 77,4-83,3).

E5: En total, 1341 casos cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 71 años (RIC: 54-83 años), con un 38,9% (521 casos) de mujeres (521 casos) eran mujeres. La mortalidad total a 2 días incluyó a 106 pacientes (7,9%). La precisión pronóstica para la mortalidad a 2 días de ALP y ALH fue buena, con un ABC COR de 0,800 (IC del 95%: 0,74-0,85; $p < 0,001$) y 0,819 (IC del 95%: 0,76-0,86; $p < 0,001$), respectivamente. De todos los pacientes, el 31,5% (422 casos) tenían una DLA con una disminución de $<10\%$, de los cuales un total de 66 pacientes (15,6%) fallecieron.

Conclusiones:

E1: El nivel de ácido láctico puede ser una herramienta complementaria en el campo de las emergencias prehospitalarias que nos guíe de forma precoz en la detección de pacientes críticos.

E2: La escala generada, denominada preNEWS2-L, puede ser considerada una herramienta pronóstica muy útil para ser usada en el medio prehospitalario, por facilidad de manejo, rápida obtención y capacidad de predicción.

E3: La puntuación de EWS (excepto la MEWS) no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ellas; sin embargo, la puntuación del NEWS-2 es la más utilizada internacionalmente, validada en el ámbito prehospitalario y con una amplia literatura científica que avala su uso. Los Servicios de Emergencia Médica Prehospitalaria deberían incluir esta escala entre sus elementos operativos para complementar la evaluación estructurada y objetiva del paciente crítico.

E4: La puntuación qSOFA puede servir como una simple evaluación para detectar a los pacientes de alto riesgo, y la SOFA puede utilizarse como herramienta avanzada para confirmar la disfunción de un orgánica.

E5: Un aclaramiento del ácido láctico del por debajo del 10% se asocia a un menor riesgo de muerte en urgencias, y este valor podría utilizarse potencialmente como

guía para determinar si un paciente grave está mejorando en su respuesta al tratamiento establecido.

Palabras clave: atención prehospitalaria; puntuación de alerta temprana; depuración del ácido láctico; escalas de alerta temprana; SOFA; qSOFA; pronóstico de mortalidad temprana; deterioro clínico.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|---|--------------|
| PRESENTACIÓN..... | III |
| DEDICATORIA..... | VIII |
| AGRADECIMIENTOS..... | XII |
| ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS..... | XVI |
| RESUMEN..... | XXII |
| ÍNDICE..... | XXXII |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 1. ESTADO ACTUAL DEL SISTEMA SANITARIO..... | 4 |
| 2. URGENCIAS PREHOSPITALARIAS..... | 5 |
| 3. CONTINUIDAD ASISTENCIAL | 10 |
| 4. CALIDAD ASISTENCIAL | 13 |
| 5. OBJETIVIZACIÓN DE LA ASISTENCIA SANITARIA..... | 15 |
| 6. TOMA DE DECISIONES. “POINT OF CARE TESTING”. BIOMARCADORES..... | 28 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 34 |
| 3. HIPOTESIS DE LA TESIS..... | 39 |
| 4. OBJETIVOS..... | 43 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5. | MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS..... | 48 |
| 1. | CLINICAL UTILITY OF DELTA LACTATE FOR PREDICTING EARLY IN-HOSPITAL MORTALITY IN ADULT PATIENTS: APROSPECTIVE, MULTICENTRIC, COHORT STUDY..... | 51 |
| 2. | ROLE OF QSOFA AND SOFA SCORING SYSTEMS FOR PREDICTING IN-HOSPITAL RISK OF DETERIORATION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT..... | 75 |
| 3. | PROGNOSTIC VALUE OF LACTATE IN PREHOSPITAL CARE ASAPREDICTOR OF EARLY MORTALITY..... | 104 |
| 4. | VALOR PREDICTIVO DEL PRENEWS2-L (PRE-HOSPITAL NATIONAL EARLY WARNING SCORE 2 LACTATE) PARA LA DETECCIÓN DE LA MORTALIDAD PRECOZ EN EL ÁMBITO PREHOSPITALARIO..... | 130 |
| 5. | ANALYSIS OF THE EARLY WARNING SCORE TO DETECT CRITICAL OR HIGH-RISK PATIENTS IN THE PREHOSPITAL SETTING..... | 157 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 193 |
| 7. | CONCLUSIONES..... | 213 |

| | | |
|----|--------------------------|------------|
| 8. | BIBLIOGRAFÍA..... | 218 |
|----|--------------------------|------------|

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL

1.1 Organización general del Sistema sanitario

El sector de la salud representa un pilar esencial de la calidad de vida y bienestar del país. La generalización del derecho a la cobertura sanitaria ha supuesto un avance importante en la protección social y compensación de las desigualdades. Con el reconocimiento del derecho a la protección de la salud regulada por la Ley General de Sanidad 17/1986 de 25 de abril, universalizándose para toda la población en 1989, y junto a la creación del Estado Autonómico que encomienda a los poderes públicos la organización y tutela de salud pública a través de medidas preventivas, hemos alcanzado una calidad sanitaria de categoría superior. Así, el Sistema Nacional de Salud (SNS) español tiene una base de gestión pública, al que puede acceder cualquier ciudadano. La gobernanza de Salud está transferida a las comunidades autónomas e integra todos los recursos sanitarios públicos que se ofrecen a la ciudadanía.

Las Urgencias y Emergencias médicas prestan asistencia en dos ámbitos principales, en ubicación arquitectónica, con los hospitales y centros de salud y, en

el ámbito extrahospitalario, constituidos por los recursos de calle y asistencia domiciliaria.

Los servicios de Atención Urgente son el eslabón de la cadena asistencial sanitaria dispuestos a la atención del paciente crítico ya que inician los cuidados que se deben continuar con un Sistema Integral de Urgencias, constituidas y guiadas en nuestro país por un conjunto de actividades que se inician fuera del hospital; regladas por protocolos y procedimientos que optimicen la asistencia desde el momento del incidente, con dispositivos de atención fijos y transporte móviles, con medios suficientes, coordinados por un Centro Coordinador de Urgencias (CCU), que tras analizar las necesidades del incidente, será el responsable de asignar la respuesta para actuar: in situ, realizar transporte sanitario si procede y transferir al paciente al centro adecuado de tratamiento definitivo (Figura 1).

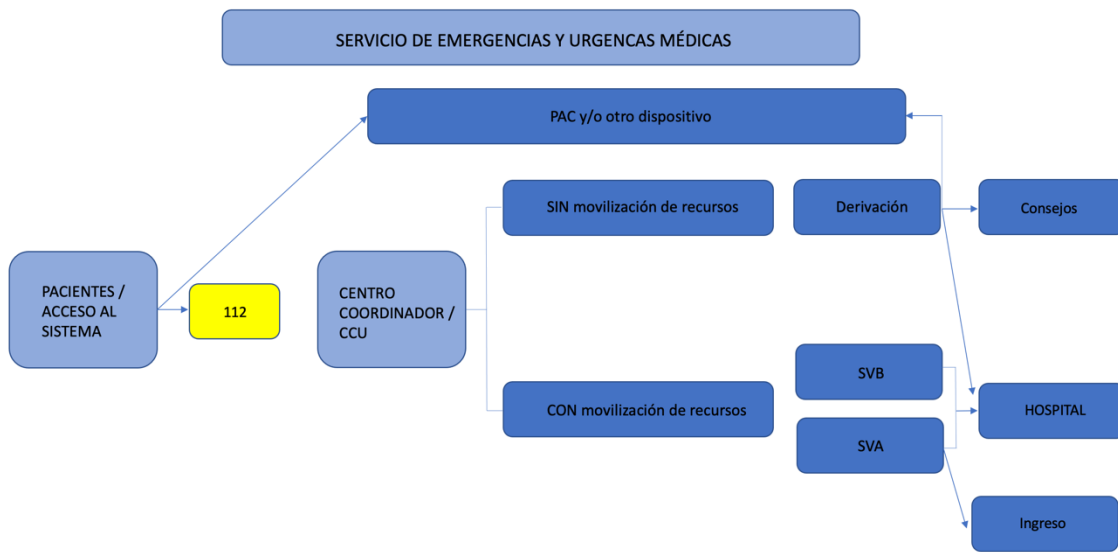


Figura 1. Esquema del flujograma del funcionamiento del acceso de al Sistema de Asistencia Sanitaria extrahospitalaria.

1.2 Urgencias extrahospitalarias

Los servicios de emergencias extrahospitalarias son los responsables de la atención inicial en los pacientes en situación crítica, inestables o aquellos en los que pueda preverse un deterioro clínico rápido o con patologías tiempo dependientes.

El punto de inflexión para el avance de la emergencia extrahospitalaria se produjo tras su descripción, por primera vez en 1960, por Kouwenhoven et al (1) de las compresiones torácicas. Desde entonces las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) se han generalizado. Un hecho también destacable, fue la

aparición de la primera ambulancia con desfibrilador portátil, que se puso en marcha en la ciudad de Belfast (Irlanda del Norte), cinco años después, en 1965 (2).

En España tuvimos que esperar a los años 80 y 90 del siglo pasado para el desarrollo del modelo de emergencias médicas extrahospitalarias. Sus inicios en nuestro país tuvieron lugar a partir de servicios de emergencia como el de la Cruz Roja basados en sistemas de voluntariado.

Antes de la creación de los servicios de emergencia, para recibir asistencia sanitaria se obligaba al paciente a buscar la ayuda especializada desplazándose a los hospitales o centros de urgencias. El objetivo de la medicina extrahospitalaria es acercar la asistencia allí donde es necesaria. Basada en un principio de accesibilidad y eficacia por unos tiempos de respuesta cortos, ya que muchas de las patologías son tiempo-dependientes, supone el éxito los sistemas de asistencia extrahospitalaria. Actúan bajo criterios de calidad y con el cumplimiento de estándares o recomendaciones clínicas validadas. Finalmente, dando la continuidad asistencial necesaria, se procede con el traslado del paciente a centro útil.

El trabajo con pacientes en estado crítico, en situaciones de riesgo y en entornos alejados de la seguridad y control para pacientes e intervinientes,

condiciona los medios disponibles, las capacidades de trabajo y las competencias por categorías profesionales.

Por todo ello, en 1989 y ante la necesidad de crear un servicio de emergencias extrahospitalario para dar respuesta a las urgencias urbanas, la Ciudad de Madrid, el Ayuntamiento y, a través de la Concejalía de Salud y Consumo, se configura, partiendo del antiguo y tradicional Parque de Ambulancias Municipales creado en 1875, un nuevo Servicio de asistencia en calle, dotándolo de mejores y más modernos medios, con personal especializado y uniformidad adecuada. Sin embargo, no fue hasta 1992, una vez acreditada la utilidad del Servicio formado tres años atrás, cuando nace SAMUR (Servicio de Asistencia Municipal de Urgencia y Rescate) tal y como lo conocemos actualmente, incluyendo médicos en sus unidades, capacitados para su trabajo en vía pública y mejorando de forma muy sustancial la atención sanitaria en el medio extrahospitalario, sustituyendo el concepto de "cargar y correr" por el de "estabilizar y trasladar". En 1995 se unió a Protección Civil adquiriendo, en otras responsabilidades, la protección a la ciudadanía y, no solo, la asistencia sanitaria.

Una de las dificultades iniciales para la creación de un sistema integral de emergencias fue la unificación de todos los números de alerta. El teléfono 061 surgió a partir del informe del Defensor del Pueblo de 1988 y de las recomendaciones del Comité Europeo de Salud presentadas al Consejo de Europa tras la cesión de las competencias en materia de sanidad, y por lo tanto, de las urgencias y emergencias a las comunidades autónomas desde el territorio del INSALUD (Instituto Nacional de Salud). El desarrollo de los Centros 112 no llegó hasta mediados de los años 90, en base a la transposición de la directiva europea por el RD de 1997, que regula el acceso al servicio de urgencias y emergencias a través del teléfono único 112.

Los sistemas de atención urgente se consolidan en España mediante el RD103/2006 por el que se establece la cartera de servicios del SNS y donde se regula por primera vez las prestaciones de urgencia y emergencia hasta el día de hoy que son un referente de la asistencia sanitaria.

1.3 Continuidad asistencial

La continuidad asistencial debe constituirse como elemento básico y central del sistema, que inspire su organización y funcionalidad para dar asistencia tras un evento emergente.

Los Servicios de Urgencias Hospitalarias (SUH) se configuran como una unidad intermedia, que presta servicios de soporte vital avanzado en caso de ser necesario, hasta la estabilización del cuadro clínico del paciente y sean ingresados en el hospital para realización de pruebas complementarias programadas o bien, como un servicio final, para aquellos pacientes que, tras su atención médica, son dados de alta (Figura 2).

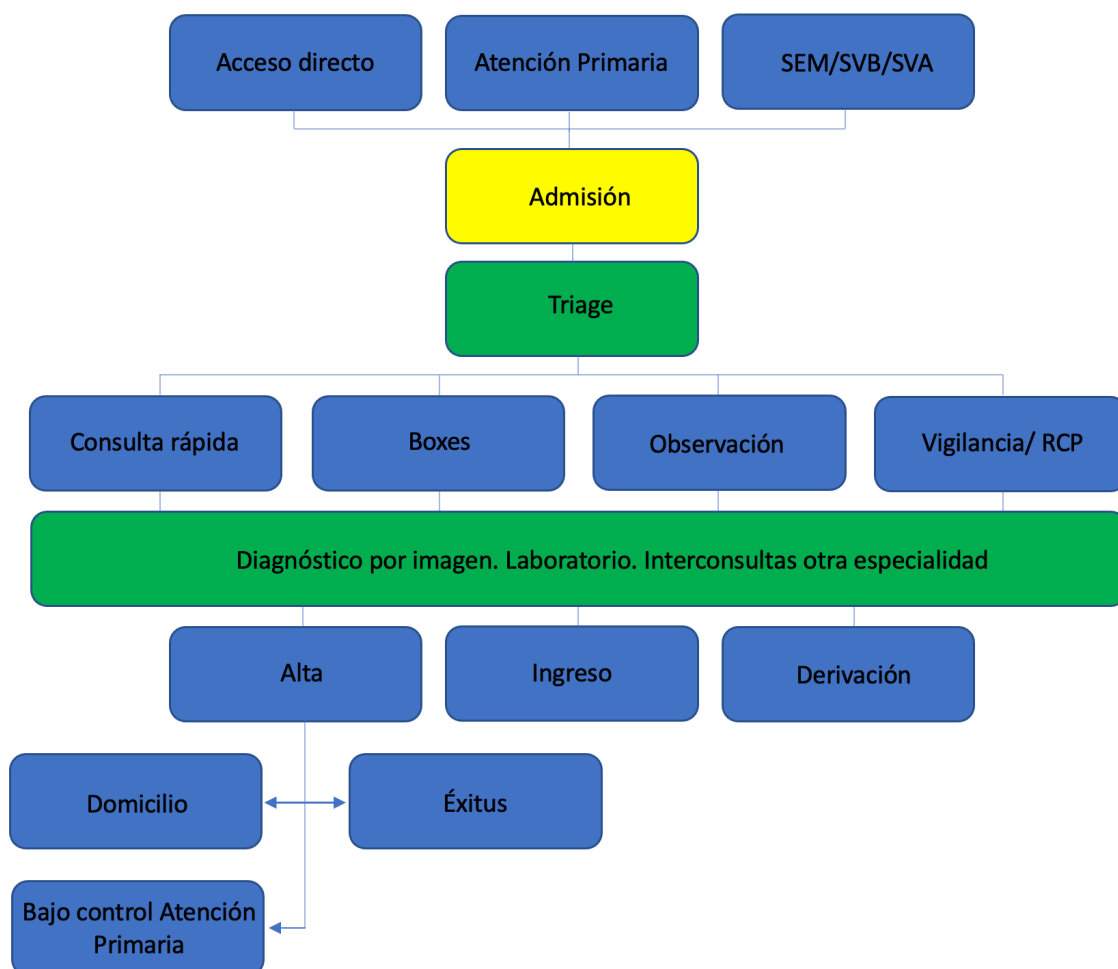


Figura 2. Esquema del flujograma del funcionamiento del acceso de a la Acceso al Asistencia Sanitaria hospitalaria.

Al igual que la asistencia extrahospitalaria, a nivel hospitalario, también se debe disponer de protocolos, procedimientos específicos o guías de práctica clínica, aprobados por la comisión central de garantía de la calidad u órgano colegiado equivalente para el conjunto del hospital y que sirvan como línea de actuación.

En la atención hospitalaria, se identifican las siguientes actividades para la atención del paciente en el SUH (3):

1. **Clasificación.** El triaje es la primera actividad de gestión clínica, que permite asignar la prioridad de atención y recurso asistencial a los pacientes que acuden a la SUH y supone la puerta de entrada a la asistencia hospitalaria.
2. **Atención de urgencia vital** (parada cardiorrespiratoria, politraumatizado y a la emergencia, prioridad uno (4).
3. **Atención a la patología urgente**, clínicamente objetiva.
4. **Atención a la patología menos urgente y no urgente**, con respuesta adaptada a la solicitud.
5. **La observación clínica.** El funcionamiento de la observación de SUH es equiparable a una unidad de hospitalización, posibilitando el tratamiento del paciente y/o el seguimiento de su evolución, previamente a la decisión de su ingreso, derivación o alta.

Los SUH tiene relación con la práctica totalidad de unidades y servicios del hospital. El SUH debe estar muy bien relacionada con el área de diagnóstico por imagen, el laboratorio, el bloque quirúrgico, la unidad de cuidados intensivos y/o otras unidades de cuidados críticos. EL SUH requiere del apoyo de la unidad de

anestesia, banco de sangre, cirugía general, traumatología, cuidados intensivos, medicina interna y pediatría.

1.4 Calidad asistencial

La calidad asistencial se relaciona de manera directa con los resultados alcanzados. Para hablar de calidad asistencial hay que valorar: efectividad y eficiencia. No podemos olvidar la accesibilidad al sistema y la satisfacción de los pacientes junto con la continuidad asistencial debemos enmarcarlos, todos, por la mejora de la asistencia sanitaria. Para poder dar respuesta a cada uno de los puntos anteriores, tenemos que establecer una serie de estrategias dirigidas al éxito asistencial (5).

La decisión de necesidad asistencial y el nivel de atención sanitaria debe estar dirigida por escalas objetivas, encaminadas a reducir la subjetividad del “ojo clínico”, con el fin de individualizar las necesidades sanitarias de cada paciente. Para ello se utilizan como instrumentos de valoración criterios, estándares e indicadores que son los encargados de definir el nivel de la asistencia sanitaria y establecer la vigilancia sistematizada para que de manera precoz se pueda detectar

un declinar clínico aun compensado y evitar que un desenlace adverso se desarrolle.

Dada la naturaleza de los servicios de Urgencias y Emergencias es muy importante establecer medidas de monitorización, maniobras para la estabilización de los pacientes, así como técnicas diagnósticas y tratamientos adecuados en cada situación (6) que constituyen el formato metodológico para disminuir la subjetividad individual asistencial y mejorar del diagnóstico final. El apoyo de la tecnología y las estrategias colaborativas están transformado y cambiando los sistemas de emergencias que, cada vez, son capaces de tener una mayor capacidad de resolución y están preparados para encuadrar las necesidades de cada paciente, lo que conlleva a establecer técnicas individualizadas y personalizadas lo que asocia un mayor conocimiento del pronóstico de cada paciente (7).

En este escenario, también hay que destacar que, en la línea longitudinal de la atención y asistencia del paciente crítico, los pacientes atendidos por las unidades de emergencias extrahospitalarias terminan en un elevado porcentaje en los SUH, esto hace que estos servicios constituyan la puerta de entrada para los pacientes más críticos al hospital (8) y deban mantener una continuidad asistencial de cuidados.

1.5 Objetivación de la asistencia sanitaria.

En los últimos años surge la necesidad de calcular los cuidados asistenciales propiamente dichos mediante el uso de diferentes sistemas de clasificación y que, posteriormente, nos permitan una mejor planificación de los recursos humanos, carga laboral, asignación personal, etc. Los primeros sistemas de clasificación usados en el ámbito de las urgencias son los métodos de triaje extrahospitalario desarrollados durante los desenlaces bélicos para priorizar la asistencia a los pacientes más graves; tiene su origen en las guerras napoleónicas a principios de 1800 de la mano del cirujano jefe de Napoleón, el Barón Dominique-Jean Larrey. Estas formas de clasificación se han ido perfeccionando a lo largo de los años ya que el objetivo principal, en sus inicios, era solo la evacuación de los heridos con mayor posibilidad de supervivencia y recibir asistencia sanitaria fuera del punto de conflicto. Fue en la Primera Guerra Mundial cuando se usó por primera vez la palabra triaje, derivada de la francesa “trier”, que significa clasificar o filtrar, también ligada a un perfeccionamiento de la metodología para el uso de los recursos disponibles. Ya en la Segunda Guerra Mundial, la inclusión de la penicilina y el plasma sanguíneo dentro del arsenal terapéutico, coincidió con el desarrollo de protocolos más detallados para la clasificación y evacuación de las víctimas (9).

La evacuación rápida de los heridos se inició mediante transporte aéreo, aun sin atención sanitaria, en la Guerra de Corea, mejorándose durante la Guerra de Vietnam, con el uso del helicóptero. De esta manera, hubo una significativa reducción de los tiempos de asistencia, desde las 12 a las 18 horas durante la Segunda Guerra Mundial hasta las 2 horas en la Guerra de Vietnam, pero siempre, con tiempos elevados inherentes al método y a la necesidad de llegar a puntos de asistencia lejanos del lugar de conflicto (9).

Como la mayoría de los sistemas de clasificación normalizados y estandarizados, en sus inicios, los de triaje son la consecución de la unificación de diferentes sistemas regionales o nacionales que, para poder ser usados de forma internacional, necesitan una terminología uniforme (10)

Tradicionalmente, las víctimas son clasificadas según categorías de prioridad definida. Las categorías utilizadas en la mayoría de los países de Europa fueron introducidas por la OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte) que utiliza dos sistemas diferentes en relación al nivel del Mass Casualty Incident (MCIs) o, en español, Incidentes con Víctimas Masivas. Los MCIs no los definimos por el número de víctimas o la gravedad de las lesiones, sino el desequilibrio que producen entre la oferta (servicios de emergencias) y la demanda (víctimas). Así, es una definición

dinámica que depende de las necesidades y la disponibilidad de recursos para ofrecer una atención óptima (11). En este tipo de incidentes con una clara desproporción de medios y necesidades el objetivo clasificatorio no es, nuevamente, el tratamiento, pero tampoco el traslado, lo que se busca es conseguir los mejores resultados en el mayor número de víctimas. Dicho de otra manera, el concepto clave en este tipo de incidentes, no es ver a quien atendemos primero, sino a los que podemos retrasar la atención sanitaria o que incluso no la van a necesitar (12). Son triajes groseros, en masa.

La clasificación dentro de los MCIs ha supuesto el germen de los sistemas de triaje actual, aunque han tenido que adaptarse a su uso fuera de los eventos con gran desproporción de víctimas y medios, al día a día de la clasificación de enfermos. En la atención a la emergencia normal hay una abundancia de recursos en relación al número de víctimas. La atención sanitaria sigue una rutina de operaciones que, aunque experimente una necesidad de recursos mayor a la habitual, es por un corto periodo de tiempo, sin que los recursos se vean insuficientes, incluso aunque se necesite movilizar recursos adicionales, no hay una desviación significativa respecto a la normalidad de la atención habitual.

Ahora, el binomio de funcionamiento tradicional del “take and run” (“recoger y correr”) que hemos visto hasta el momento se ha modificado a “stay and treat” (“quedarse y estabilizar”) o incluso “tratar durante el transporte”. Nuevas técnicas adoptadas del triaje tradicional como torniquetes o los apósitos hemostáticos han desempeñado un papel fundamental en la atención inicial durante el triaje de pacientes críticos con lesiones potencialmente letales. Con un transporte rápido y un tratamiento simultáneo, la asistencia sanitaria extrahospitalaria puede ofrecer unos cuidados continuos mejorando la calidad asistencial gracias a la detección precoz del declinar fisiológico.

De esta forma, se ha cambiado el paradigma asistencial y, ahora, se busca mejorar y optimizar los cuidados in situ (13) antes de su llegada al hospital.

Así, de la misma forma que en la asistencia extrahospitalaria, a su llegada a los SUH también es fundamental establecer prioridades en cuanto a la atención de los mismos, es por esto que, a finales del siglo XX y en la primera década del siglo XXI, aprovechando la tecnología se crean los sistemas de clasificación hospitalaria, que permiten clasificar a los pacientes en relación a sus necesidades. Los más extendidos el sistema español de triaje (SET) y el sistema de clasificación Manchester (14).

Durante el primer contacto con el paciente tras un incidente no previsto, los sistemas de triaje no siempre son capaces de detectar la gravedad real de las víctimas con patología aguda grave ya que, en ese momento, aun no es patente el desequilibrio en relación a sus parámetros fisiológicos (15).

El deterioro agudo de los pacientes suele ir precedido de cambios sutiles en parámetros fisiológicos como el pulso, la presión sanguínea, la frecuencia respiratoria y el nivel de conciencia (16). A la detección de manera precoz de este tipo de pacientes accedemos tras la evaluación de la repercusión clínica y asistencial mediante la implantación de sistemas de detección por alteraciones analíticas y ponderación de la mortalidad mediante escalas de gravedad (17). La valoración subjetiva de los signos clínicos deriva en una subestimación del estado real del paciente y, por lo tanto, en un retraso en la toma de decisiones aumentando el riesgo de mortalidad (18). La vigilancia estrecha y su monitorización continua supone un beneficio a la hora de implantar medidas salvadoras precoces (19). Varios estudios han demostrado que la mayoría de pacientes que han sufrido un Evento Adverso Grave/Severo (EAS/EAG en su traducción de SAEs en inglés) mostraron claros y detectables signos de deterioro en las horas previas a ocurrir el evento y que más del 80% de estos pacientes podrían haber sido identificados en

las 24 horas previas al EAS (20), lo que lleva a la conclusión de que muchos de esos acontecimientos adversos graves podrían haberse prevenido.

Los factores no detectados en los EAS "prevenibles" suelen ser derivados de una vigilancia clínica deficiente, una interpretación inadecuada de los cambios en los parámetros fisiológicos y la no adopción de medidas salvadoras apropiadas (21). Además, la falta de capacidad para reconocer con precisión las alteraciones y retrasar el inicio del tratamiento del paciente grave redundan en un incremento de la morbilidad, en una utilización excesiva de recursos sanitarios, como el aumento de los días de estancia en UCI y, en la prolongación de la estancia hospitalaria ordinaria con una elevación de gasto por paciente.

Los servicios de asistencia sanitaria necesitan implementar instrumentos que les ayuden a reconocer a los pacientes en riesgo de deterioro, reduciendo el "el ojo clínico" objetivando mediante escalas normalizadas el estado clínico del paciente, a fin de prestar la atención adecuada en el momento oportuno antes de que aparezca un declinar no compensable.

Los sistemas de detección y estratificación del riesgo deben permitir la pronta identificación de los pacientes graves, como hemos dicho antes de serlos. Con esto podríamos evitar "fallos en el rescate" que se definen como la respuesta tardía a la

aparición de disfunción orgánica (22) que habitualmente es debida a una combinación de fallos tanto en el momento de la detección como en la activación de los sistemas de respuesta. Es bien conocido que el lapso de tiempo entre el inicio de la disfunción orgánica, independientemente de la etiología, y el comienzo de un tratamiento adecuado se juega un papel decisivo para el pronóstico de los pacientes sin tener en cuenta su punto físico de asistencia.

El problema lo encontramos en que no hay pruebas diagnósticas con las que podamos asegurar que existe un deterioro fisiológico. Sin embargo, el examen completo de los resultados de las pruebas realizadas en el conjunto de la asistencia, junto al resto de información clínica, nos va a guiar para permitir una mejor atención médica. En esta dirección, nacen los sistemas de respuesta rápida (RRS) dirigidos por los track-and-trigger system (TTS) (23), denominación que surge tras el Informe de la Critical Care Outreach en 2003 (24) que, para evitar ambigüedades, dictaminó que todos los sistemas de alarma basados en observaciones fisiológicas deberían ser referenciados y evaluados de la misma forma. Por ello, estos sistemas de alerta evalúan un conjunto de características para generar de forma oportuna una determinada respuesta, monitorizando las constantes vitales con el objetivo de alertar sobre un posible deterioro clínico del paciente. Tanto los TTS como los

scoring de alerta temprana, componen una herramienta importante en la gestión del riesgo clínico. Los TTS mejoran el reconocimiento y seguimiento de los pacientes críticos y potencialmente graves, la activación de la alerta por parte de personal adecuadamente capacitado y encumbra la calidad asistencial de un Servicio de atención hospitalaria o extrahospitalaria (25).

Los RRS utilizan dos tipos de TTS. Existen TTS de un solo parámetro, single-parameter TTS (SPTTS), que predicen la gravedad y la probabilidad de fallecimiento cuando alguno de los signos vitales, como la frecuencia cardiaca o la presión arterial salen fuera del rango considerado aceptable para la edad y patología (26). Sin embargo, la sensibilidad para la detección de los SPTTS es baja por lo que se usa, para calcular el rango de riesgo de forma más fiable, los TTS ponderados agregados en las que la puntuación se calcula para cada uno de los signos vitales y la cifra final será la suma de estas puntuaciones ponderadas. Los sistemas de puntuación ponderada son los más utilizados (27). Se basan en una puntuación, resultado de la medición de un conjunto de signos vitales fácilmente obtenibles y de las observaciones de anormalidad clínica, como el nivel de conciencia. Estos categorizan los signos vitales y otras variables en diferentes grados de anormalidad fisiológica y luego asignan una puntuación para cada una de las categorías.

Un estudio publicado por la Acute Medicine Task Force indicaba que ninguna de las escalas que usan parámetros fisiológicos aislados tiene una respuesta aceptable y que, además, no había justificación para el uso de múltiples escalas para evaluar al paciente crítico (28) por lo que recomiendan los TTS ponderados agregados.

Así, con base a este estudio, los médicos del Royal College of Physicians (RCPh) creó un grupo de trabajo para la creación de una escala con la sensibilidad suficiente y con el objetivo optimizar la detección de los pacientes con enfermedad grave que tras la activación los RRS y poder ofrecer el tratamiento necesario lo antes posible.

Del grupo de trabajo nace como principal representante de este tipo de TTS ponderados agregados el Early Warning Scoring Systems (EWS), que se introdujeron como sistemas de seguimiento para identificar a los pacientes en riesgo (29). El concepto de la puntuación multiparamétrica de alerta temprana fue implementado por Morgan en 1997 como una herramienta de evaluación rápida para la detección de pacientes potencialmente graves, utilizando parámetros fisiológicos rutinarios, que permitieran un monitoreo más vigoroso y, además, mejorar la comunicación entre personal sanitario. En 1999 la Comisión de Auditoría en Reino Unido identificó más de 100 modelos diferentes de similares

características y con el mismo objetivo en todo el país, por lo que recomendó la formación de un sistema de alarma unificado que dio como resultado el National Early Warning Score (NEWS) (30). Fue Subbe et al (31) quien inició el camino para la investigación de la validación de la escala NEWS como una herramienta que actuase como predictor de necesidad de cuidados y resultados en la seguridad clínica del paciente.

Los Early Warning Scoring Systems son un grupo de sistemas de detección del riesgo de deterioro clínico. Gracias a su sencillez y la posibilidad de uso a pie de cama, con facilidad a la hora de obtener los signos vitales, como la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR), la presión arterial sistólica (PAS) y la saturación de oxígeno periférica (SatO₂), nos permite identificar a los pacientes con alto riesgo de deterioro clínico en poco tiempo y dar una respuesta dirigida principalmente en las patologías tiempo dependiente. En la actualidad y, sobre la base del EWS primigenio, se han desarrollado múltiples sistemas de alerta temprana. El National Early Warning Score (NEWS) es el EWS más común que, como hemos dicho, fue el elegido por el RCPH para normalizar la respuesta de alerta a nivel nacional. La versión actualizada del NEWS, el National Early Warning Score 2 (NEWS2), que incorpora la saturación de oxígeno, fue publicada por el RCPH en

2017 para mejorar la predicción del deterioro clínico en pacientes con una insuficiencia respiratoria hipercápnica (32).

Las variables valoradas para la estratificación de riesgo han sido: la PAS, la FC, la temperatura (T^a), la FR, la SatO₂ y el nivel de conciencia valorado mediante la puntuación AVDN (A para "alerta", V de "reacciona a los estímulos verbales", D para "reacciona ante el dolor", N de "no respuesta") (33). Actualmente, la escala está validada para adultos, obstetricia, neonatos y pediatría (34). Es una escala ampliamente aplicada en los servicios de urgencias (35) y en UCI (36).

Recientemente se han presentado nuevas versiones mejoradas del EWS, como el Modified Early Warning Score (MEWS) (37) y el Hamilton Early Warning Score (HEWS) (38), para mejorar el reconocimiento precoz del riesgo de deterioro en pacientes con grandes variaciones de las variables clínicas ponderadas asignadas (39).

Tras estudios comparativos, se ha demostrado que las escalas ponderadas agregadas como la VitalPAC Early Warning Score (ViEWS), Standardized Early Warning Score (SEWS), NEWS, Modified Early Warning Score (MEWS) o el Cardiac Arrest Risk Triage (CART) tienen mayor precisión que los sistemas SPTTS para predecir la evolución a paro cardíaco, mortalidad o ingreso a la UCI (40), por lo tanto,

consideramos que las escalas multiparamétricas con registros ponderados y agregados son de elección sobre las SPTTS.

Por este motivo, en los servicios de Urgencia y Emergencia es muy importante la labor de estratificación de riesgo de los pacientes que se atienden según su gravedad. No se han detectado cambios en la sensibilidad independientemente de que éste sea realizado por personal de enfermería o de medicina con las adecuadas competencias (22). Esta estratificación debe realizarse no solo en el momento de la valoración inicial, a su llegada a Urgencias o en el momento de la atención de una unidad de atención extrahospitalaria, sino también durante su estancia hospitalaria (42) de forma que podemos adecuar la atención dirigida, cada uno de los diferentes niveles asistenciales.

En los últimos años, parece que están surgiendo dudas sobre la fiabilidad de ciertas escalas de alerta temprana a la hora de la detección del deterioro global de paciente potencialmente crítico en los Servicios de urgencias. En un primer momento, la inclusión de este tipo de escalas para la estratificación del riesgo, iba encaminada en optimizar la respuesta objetivando y dando luz a los “ángulos muertos” que dejan las escalas tradicionales. Sin embargo, existen trabajos que han puesto en un brete a estos modelos de estratificación del riesgo, como el Quick

Sequential Organ Failure Score (qSOFA) (43) que, aunque inicialmente fue diseñado para la estratificación del riesgo de mortalidad en pacientes sépticos sobre la base del Sequential Organ Failure Score (SOFA), más largo, farragoso y difícil de implementar en un servicio de asistencia extrahospitalaria por la gran cantidad de datos analíticos que requiere, hasta el momento, a pesar de que el qSOFA había sido capaz de detectar a los pacientes graves en los servicios de Urgencias y Emergencias con mayor riesgo de mortalidad (44). Este tipo de escalas están dirigidas a condiciones sindrómicas, como por ejemplo la sepsis, que presentan manifestaciones difusas y en sus fases iniciales presentan pocas alteraciones fisiológicas objetivables por lo que pueden pasar desapercibidas para las escalas tradicionales de estratificación del riesgo como el NEWS (45).

Esta modificación simplificada de la escala sobre el SOFA surgió en las Terceras Definiciones de Consenso Internacional para la Sepsis y el Shock Séptico (Sepsis-3) (46), que identificó tres variables clínicas del total de los ítems evaluados con mayor capacidad predictiva. Los aspectos que puntúan son alteración del nivel de conciencia (Glasgow Coma Score < 15), FR mayor o igual a 22 y PAS menor o igual a 100 mmHg.

1.6 Toma de decisiones. “Point-of-Care testing”. Biomarcadores.

De la misma forma y dentro de las estrategias de identificación del paciente grave, se han propuesto estrategias basadas en el uso de biomarcadores como el ácido láctico, la proteína C reactiva o la procalcitonina y la adrenomedulina. Actualmente, tenemos estudios que han investigado la relación que existe entre el efecto de diferentes modelos de triaje con el uso de “Point-of-care testing” (POCT), modelos de EWS y la estancia/asistencia de estos pacientes en los SUH (48). En su conjunto, sólo se han realizado investigaciones limitadas sobre el POCT y el EWS juntos. Otro estudio reciente en el que se combinaron ambos factores afirma existe una reducción significativa en los tiempos de espera en la asistencia sanitaria en pacientes potencialmente graves y reducción de la mortalidad temprana (49).

La implementación de las pruebas complementarias en el punto de atención POCT marcan un avance en la calidad de asistencia, son ya el futuro en la práctica clínica (50) y permiten optimizar los resultados que se obtienen con las EWS. Las POCT se basan en la premisa de que unos resultados más rápidos conducirán, a priori, a una mejor atención hospitalaria, secundaria a un tratamiento más rápido y específico iniciado por las unidades de asistencia extrahospitalaria. Esta rapidez para alcanzar los resultados de las pruebas iniciales, puede mejorar la atención en

patologías tiempo dependientes (50), como pueden ser en los accidentes cerebrovasculares con las pruebas de coagulación INR (International Normalized Ratio, término adoptado por la Organización Mundial de la Salud, en el año 1982, para expresar el resultado de la determinación del tiempo de protrombina en todo el mundo) o en el infarto agudo de miocardio con las pruebas de sensibilidad de troponina (51) de forma que se mejora el manejo asistencial. Se plantea la hipótesis de que un resultado rápido de la prueba no sólo acelerará el diagnóstico, el tratamiento y la gestión, sino que también conducirá necesariamente y de forma importante a una disminución general de la duración de la estancia en el servicio de urgencias. Sin embargo, aunque sobre el papel el uso de POCT debe mejorar la calidad de asistencial, todavía no se ha demostrado de forma concluyente en la literatura si el POCT realmente mejora la atención general de los pacientes hospitalizados (52) inicialmente atendidos por un equipo de asistencia extrahospitalaria.

Según la literatura revisada, el uso de POCT en urgencias se divide en grupos de actividad, inicialmente de detección de patología de origen viral y origen no viral. El grupo no viral que de cara a la asistencia urgente tiempo dependiente es la más representativa para el manejo del paciente grave, se divide a su vez en los

siguientes grupos: bioquímica, enzima cardíaca, infecciosa bacteriana/estreptocócica, proteína C reactiva, dímero D, drogas de abuso, ácido láctico y embarazo (53). Una revisión sistemática basada en la evidencia de las pruebas de POCT identificó la necesidad de integrar el POCT dentro de la vía de toma de decisiones como un requisito clave para demostrar el beneficio (54).

El nivel de ácido láctico sérico es un indicador de la mortalidad. Se ha demostrado que la reanimación de un paciente crítico, guiada por el ácido láctico, redujo significativamente la mortalidad en un 23% en comparación con la no monitorización de este (55).

En la misma línea que el resto de parámetros analíticos, la medición del ácido láctico sérico en laboratorio convencional puede demorar un tiempo importante, elevado y con un posterior retraso para la interpretación de los resultados por parte de los clínicos, que con un dispositivo POCT para la detección del ácido láctico capilar se pueden reducir son un buen método para su uso en los servicios de atención extrahospitalaria o los SUH ya que, además, se ha demostrado que mantienen una buena correlación con la medición que se realiza en el laboratorio ($r = 0,97$) (56) (57).

La medición del ácido láctico mediante POCT parece que reduce tiempo al inicio del tratamiento de rescate y también reduce la mortalidad en comparación con los pacientes que fueron atendidos con la prueba tradicional de laboratorio (44). Como en otros trabajos de similares características al que presentamos, la combinación de una ponderación de valores clínicos fisiológicos basado en una escala del EWS con el nivel de ácido láctico mensurado demostró mejorar los resultados respecto al uso individual de uno solo de los elementos objetivadores (58).

La medición del ácido láctico por parte de los equipos de asistencia extrahospitalaria parece fundamental para la valoración del paciente crítico. El aclaramiento del ácido láctico en sangre extrahospitalaria $< 10\%$ se asocia con un aumento de la mortalidad a los 30 días, mientras que el aclaramiento de ácido láctico en sangre extrahospitalaria $> 10\%$ se asocia con una disminución de la mortalidad también a los 30 días (59). El aclaramiento de ácido láctico en sangre extrahospitalaria se estimó mediante la diferencia entre los niveles de ácido láctico en sangre extrahospitalaria, en el momento del primer contacto con el paciente antes de cualquier tratamiento y, los niveles de ácido láctico en sangre

intrahospitalaria, al ingreso en el hospital, divididos por el ácido láctico en sangre extrahospitalaria.

Así, la colaboración entre los servicios de Urgencias hospitalarias y extrahospitalarias con la implementación dentro del triaje habitual de sistemas EWS con estratificación del riesgo y uso de POCT para optimizar la calidad de la interpretación de los datos, puede llevar sin duda a una mejora de la calidad de asistencia, mejor pronóstico y descenso de la mortalidad de los pacientes con patologías tiempo dependientes, sin olvidar una reducción en los costes de la asistencia sanitaria relacionados con la instauración precoz del tratamiento y adecuación del nivel asistencial detectando de manera precoz el declinar clínico antes de que suceda.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El número de usuarios que acceden al sistema sanitario de asistencia Urgente ha ido incrementándose en los últimos años para superar las 390 atenciones por cada 100 habitantes (datos Instituto Nacional de Estadística 2020). Actualmente, la capacidad de respuesta de los servicios de urgencia es valorado como uno de los evaluadores de calidad más importantes del conjunto del sistema sanitario (61). Algunos estudios muestran ciertas deficiencias en la calidad de la atención a pacientes graves, como las demoras en los tratamientos o implementación del nivel asistencia adecuado (62).

Los modelos de valoración y estratificación del paciente grave nos van a guiar para definir la prioridad y el pronóstico durante la asistencia, contribuyendo a la distribución óptima dentro del nivel asistencial necesario. Aunque las escalas de gravedad no son los elementos clave en el tratamiento del paciente grave, son una parte esencial para tomar una mejor decisión de priorización y poder identificar de forma objetiva los pacientes (63) que en un principio no impresionan de gravedad o no han modificado sus constantes fisiológicas.

Por todo ello, hemos visto que establecer un sistema de clasificación de pacientes estandarizado es una necesidad para asignar a cada uno un nivel de prioridad (64) en los SUH y extrahospitalaria.

Las variables que hemos escogido para la clasificación son fiables y poco modificables que, sin tener un significado clínico completo, si son modificables en relación a los cuidados proporcionados lo que nos puede ofrecer una idea de la calidad del tratamiento y la evolución del paciente.

Actualmente, existen múltiples sistemas de predicción. Hemos elegido los más fiables y sensibles para la detección de los pacientes críticos con el objeto de justificar su importancia y que se implementen en los sistemas de triaje (65).

Los biomarcadores parece que mejoran la capacidad predictiva de las escalas de predicción y del ácido láctico es su máximo exponente (66). Por este motivo vamos a estudiar el efecto que supone en los cambios de concentración sérica y como mejoran la predicción junto a las escalas de gravedad.

HIPÓTESIS DE LA TESIS

3 HIPÓTESIS DE LA TESIS

Es posible identificar la disfunción orgánica de pacientes potencialmente graves sin signos iniciales de declinar fisiológico tras objetivar su estado clínico real, ponderados con Escalas de Alerta Temprana normalizadas y optimizadas con datos analíticos básicos para brindarles la asistencia sanitaria que requieren adelantándonos con un tratamiento dirigido específico

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

En relación a la hipótesis establecida, la línea de trabajo durante la investigación ha ido dirigida a dar respuesta a los objetivos establecidos, que han sido los siguientes:

PRINCIPAL

1. Valorar la utilidad de las escalas predictivas de gravedad y el ácido láctico como herramientas predictoras de mortalidad entre los pacientes derivados por el sistema de emergencias hospitalario al hospital.

SECUNDARIOS

1. Conocer que escala de valoración temprana en el ámbito extrahospitalario tiene mejor rendimiento en términos de capacidad predictiva de mortalidad a corto y medio plazo entre la población estudiada.
2. Valorar si la escala NEWS-2 mejora su capacidad de rendimiento en términos de capacidad predictiva de mortalidad añadiendo en su valoración el ácido láctico extrahospitalario.
3. Estudiar la capacidad predictiva de mortalidad de las escalas SOFA Y qSOFA entre los pacientes derivados por el sistema de emergencias extrahospitalarias, calculadas en la primera valoración hospitalaria.

4. Evaluar la capacidad pronóstica del ácido láctico extrahospitalario con respecto a la valoración de la mortalidad precoz (48 horas) y tardía (30 días) desde el evento índice.
5. Establecer la importancia del aclaramiento del ácido láctico extrahospitalario en la evaluación de los pacientes analizados.
6. Valorar la combinación del NEWS-2 y el PLA como herramienta pronóstica de mortalidad de los pacientes atendidos por el sistema de emergencias extrahospitalarias.

MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS

5 MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

En este apartado se han incluido las reproducciones idénticas de los contenidos de los artículos originales que se han usado en la investigación que integran la Tesis

Doctoral:

5.1.- Artículo1: Clinical Utility of Delta Lactate for Predicting Early In-Hospital Mortality in Adult Patients: A Prospective, Multicentric, Cohort Study.

Diagnostics. 2020;10: 960.

doi: 10.3390/diagnostics10110960. PMID: 33212827; PMCID: PMC7697598.

Pablo del Brio-Ibañez ^{1,†}, **Raúl López-Izquierdo** ^{2,†}, **Francisco Martín-Rodríguez** ^{3,*},

Alicia Mohedano-Moriano ⁴, **Begoña Polonio-López** ⁴, **Clara Maestre-Miquel** ⁴,
Antonio Viñuela ⁴, **Carlos Durantez-Fernández** ⁴, **Miguel Á. Castro Villamor** ⁵
and José L. Martín-Conty ⁶

¹ Advanced Life Support Unit, Emergency Medical Services, 40002 Segovia, Spain; pdelbrioibaanezd@saludcastillayleon.es

² Emergency Department, Hospital Universitario Rio Hortega, 47012 Valladolid, Spain; rlopeziz@saludcastillayleon.es

³ Advanced Clinical Simulation Centre, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Advanced Life Support Unit, Emergency Medical Services, 47005 Valladolid, Spain

⁴ Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, 45600 Talavera de la Reina, Spain; Alicia.Mohedano@uclm.es (A.M.-M.); Begona.polonio@uclm.es (B.P.L.); Clara.maestre@uclm.es (C.M.M.); Antonio.vinuela@uclm.es (A.V.); Carlos.durantez@uclm.es (C.D.F.)

⁵ Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain; mcastrovi@saludcastillayleon.es

⁶ Faculty of Health Sciences, Universidad de Castilla la Mancha, 45600 Talavera de la Reina, Spain; JoseLuis.MartinConty@uclm.es

* Correspondence: fmartin@saludcastillayleon.es; Tel.: +34-686452313

† Drs. del Brio-Ibáñez and López-Izquierdo are joint first authors.

Received: 19 October 2020; Accepted: 16 November 2020; Published: date

Abstract: One of the challenges in the emergency department (ED) is the early identification of patients with a higher risk of clinical deterioration. The objective is to evaluate the prognostic capacity of Δ LA (correlation between prehospital lactate (pLA) and hospital lactate (hLA)) with respect to in-hospital two day mortality. We conducted a pragmatic, multicentric, prospective and blinded-endpoint study in adults who consecutively attended and were transported in advanced life support with high priority from the scene to the ED. The corresponding area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) was obtained for each of the outcomes. In total, 1341 cases met the inclusion criteria. The median age was 71 years (interquartile range: 54–83 years), with 38.9% (521 cases) females. The total 2 day mortality included 106 patients (7.9%). The prognostic precision for the 2 day mortality of pLA and hLA was good, with an AUROC of 0.800 (95% CI: 0.74–0.85; $p < 0.001$) and 0.819 (95% CI: 0.76–0.86; $p < 0.001$), respectively. Of all patients, 31.5% (422 cases) had an Δ LA with a decrease of $<10\%$, of which a total of 66 patients (15.6%) died. A lactate clearance $\geq 10\%$ is associated with a lower risk of death in the ED, and this value could potentially be used as a guide to determine if a severely injured patient is improving in response to the established treatment.

Keywords: prognosis; lactate clearance; biomarker; emergency medical services; emergency department; critical care

1. Introduction

One of the challenges in the emergency department (ED) is the rapid identification of those patients who, upon arrival, may have a greater risk of clinical deterioration, which may lead to serious adverse events (SAE), such as unplanned admission to the intensive care unit (ICU), major adverse cardiovascular events, or early mortality [1].

Although there are a series of early warning scores based on different physiological parameters, which are capable of predicting the risk of deterioration in EDs [2,3], there are still situations in which SAEs could be detected earlier if there was an effective early warning [4].

Therefore, different biomarkers with prognostic value are being evaluated, such as lactate [5]. Under normal physiological conditions, lactate production remains constant with lactate consumption; prolonged hyperlactacidemia (serum concentrations > 4 mmol/L) is the result of an increase in production or a reduction in consumption [6]. Hyperlactacidemia is often caused by an imbalance between oxygen supply and demand, and therefore elevated lactate can be seen as a non-specific marker of tissue hypoxemia, with this being a documented risk factor for mortality in patients with a serious and, more specifically, an infectious pathology [7,8].

The predictive value of a single lactate measurement as an indicator of hypoxic cellular distress is being investigated [9], and even more so, to detect mortality beyond the first 24 h [10]. A second lactate measurement can help to quantify the change from the initial measurement, which is called delta lactate (Δ LA), with a direct relationship with mortality [11,12].

The measurement of lactate levels in the ED is a routine analytical procedure [13], and point-of-care testing is beginning to be implemented in emergency medical services (EMS) [14]. Therefore, at this time we have a high level of evidence of the prognostic value of lactate, both in the ED and in the prehospital setting [5,15,16].

The primary objective of this study was to evaluate the prognostic capacity of Δ LA (correlation between prehospital lactate (pLA) and hospital lactate (hLA)) with respect to early in-hospital mortality (up to two days from the index event). The secondary objective was to analyse the predictive capacity of Δ LA for 7 and 30 day in-hospital mortality.

2. Experimental Section

2.1. Study Design and Setting

We conducted a pragmatic, multicentric, prospective and blinded-endpoint study in adults who consecutively attended and were transported in advanced life support (ALS) with high priority from the scene to the ED between the 1 October 2018, and 30 November 2019.

The study was carried out by six ALSs who transferred patients to five hospitals of the public health system (Burgos University Hospital, Segovia Hospital Complex,

Salamanca University Assistance Complex, Rio Hortega University Hospital and Valladolid University Clinic), with a reference population of 1,351,962 inhabitants.

EMS operates non-stop 24/7 every day. Requests for assistance are evaluated by a physician at the emergency coordination centre who determines the most appropriate resource based on care needs. The ALS is made up of a physician, an emergency registered nurse (ERN) and two emergency technicians. On the scene or en route, they perform standard advanced life support actions according to the protocols for each pathology. Patients are transferred by the ambulance team to the ED. In the triage area, an ERN determines the level of priority and then hospital care begins.

This study was approved by the Research Ethics Committee of all participating centres (reference REC: #PI 18-010, #PI 18-895, #PI 2018-10/119 and #CEIC 2049) dated 9 March 2018. The study protocol is available online (doi.org/10.1186/ISRCTN17676798); we follow the STROBE guidelines for reporting. All patients (or guardians) signed the informed consent, including consent to data sharing. The ERN of the ALS attempted to obtain informed consent. If the patient's clinical situation or level of consciousness did not allow this, an ED physician tried again to obtain consent. In situations, such as death, or patients referred to the ICU in which it was not possible to obtain the document, a relative or legal guardian was contacted to ensure that informed consent was obtained.

2.2. Selection of Participants

A patient was considered to meet the criteria to be included in the study if they had been evaluated and transferred by an ALS to the ED of the referral hospital and did not meet any exclusion criteria, among which are: under 18 years of age,

presence of cardiorespiratory arrest, death prior to or during transport, pregnant women, patients with an acute psychiatric pathology or those with a documented terminal illness. Those which were also excluded from the initial cohort were those who, even meeting the inclusion criteria, had not undergone a hospital lactate analysis or those who had not been able to complete follow-up, due to lack of data or duplication. If a patient was admitted more than once during the study period, only the first admission was counted. In cases in which informed consent was not obtained despite multiple attempts, the case was excluded.

2.3. Outcome Measures and Study Protocol

The main outcome variable was in-hospital mortality within 48 h from any cause, and secondary in-hospital mortality at 7 and 30 days was also analysed.

2.4. Study Protocol and Collection of the Parameters

A procedure was developed for the determination of pLA, the operation of the equipment, cleaning, maintenance and calibration and specific training was carried out for all members of the EMS. The traceability of all the test strips used in the study has been monitored, by checking the expiration, serial number and lot number.

For the data collection, a standardised form was designed (medical history routinely used by EMS), where the ALS physician recorded demographic variables (age and gender), standard vital signs and prospectively the pLA value. All the prehospital clinical data analysed refer to the team's first contact with each of the patients. In the ambulance or on the scene, a venous blood sample was obtained with which pLA was determined. The analysis was performed using the Accutrend® Plus meter (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). All the measuring devices

were calibrated every 100 determinations, always by the same researcher from each ALS, using Accutrend® BM-Control-Lactate control solution (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

During the first hour of ED care, a new blood test was performed on those patients who required it, and hLA was determined together with the rest of the standard analytical parameters. Thirty days after the index event, an associate researcher from each hospital, by reviewing the electronic medical record (JIMENA-SACYL), the hospital outcomes were obtained: hLA value, need for admission and/or ICU, data from 2, 7 and 30 day in-hospital mortality, days of admission and diagnosis.

With the two lactate measurements, clearance was calculated according to the usual formula for the established time [17–19], Lactate clearance

$$(\%) = \frac{\text{initial lactate} - \text{Follow-up lactate}}{\text{Initial lactate}} \times 100 \quad (1)$$

2.5. Statistical Analysis

The database was designed and organised after the collection of double-entry data in order to reduce transcription errors. To guarantee the correct traceability of patients between the prehospital setting and hospital care, the link criteria between the EMS history and the hospital electronic history were the date, ALS code, time of arrival at the ED, patient affiliation, gender and age. Prior to statistical analysis, the database was cleaned using logical tests and range tests (detection of extreme values). The presence and distribution of unknown (non-existent) values in all the variables evaluated were verified. The case registration form was tested to remove ambiguous elements and to protect the data collection instrument. The process was

robust and consistent. Statistical analyses were performed using XLSTAT software (New York, NY, USA) for Microsoft Excel version 14.4.0 ((Microsoft Inc., Redmond, USA), and SPSS 20.0 (SPSS Inc[®], Chicago IL, USA).

Continuous quantitative variables are described with the median and interquartile range (IQR). Qualitative variables are described with absolute and relative frequencies (%). To compare the group, in the quantitative variables whose distribution did not show evidence of differing from normal distribution, the Student's *t*-test was used, otherwise the Mann–Whitney U test was used. To compare the percentages, the chi-square test was used for the 2 × 2 contingency tables or, in the case of a low frequency being observed, in some cells of the corresponding table, Fisher's exact test.

Survival analyses were performed using the Kaplan–Meier method and the Cox proportional hazard function.

In-hospital mortality statistics refer to mortality rates at 48 h, patients who were discharged “alive” within 48 h were considered “alive” for the purposes of this analysis. The secondary outcomes were defined as death within 7 days and 30 days of hospital admission. From these estimates, the corresponding area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) was obtained for each of the outcomes.

In all the tests carried out, a confidence level of 95% and a value of $p < 0.05$ were considered significant.

3. Results

3.1. Patient Baseline

In total, 1341 cases met the inclusion criteria (out of a total of 3081 patients assessed by EMS) and were part of the cohort analysed (see Figure 1).

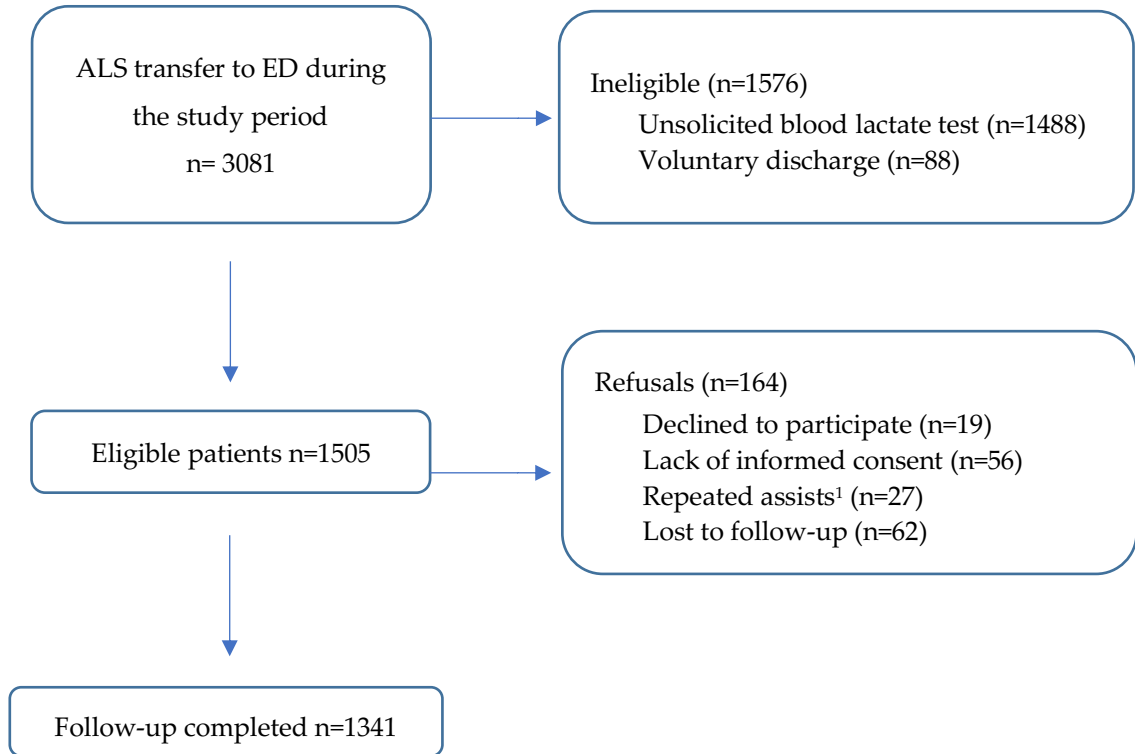


Figure 1. Flowchart of the participants in the study. ¹In the case of more than one attendance at the emergency department, only the first attendance was analysed. ALS: advanced life support; ED: emergency department.

The median age was 71 years (IQR: 54–83 years), with 38.9% (521 cases) females. The 2 day mortality was 106 patients (7.9%), while it rose to 158 patients (11.8%) at 7 days and 229 patients (17.0%) at 30 days. Regarding the pathologies that the patients included in the study present, it has been observed that the most prevalent diagnosis has been that of cardiovascular origin (29.3%, 393 cases) followed by neurological problems (17.4%, 234 cases), with the ICU admission rate from the ED at 21.3% (285 cases) (see Table 1).

Table 1. Demographic, prehospital and hospital clinical outcomes.

| Characteristic | Total | 2 Day Mortality | <i>p</i> Value | 7 Day Mortality | <i>p</i> Value | 30 Day Mortality | <i>p</i> Value |
|------------------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| Number (<i>n</i> (%)) | 1341 (100) | 106 (7.9) | | 158 (11.8) | | 228 (17.0) | |
| Age (years) | 71 (54–83) | 78 (64–87) | <0.001 | 78 (66–87) | <0.001 | 78 (65–87) | <0.001 |
| Female | 521 (38.9) | 41 (38.7) | 0.970 | 62 (39.2) | 0.915 | 88 (38.6) | 0.931 |
| pLA (mmol/L) | 3.3 (2.2–4.8) | 5.5 (4.4–7.6) | <0.001 | 4.9 (3.9–7.0) | <0.001 | 4.6 (3.1–6.9) | <0.001 |
| hLA (mmol/L) | 2.1 (1.4–3.5) | 5.5 (3.3–8.0) | <0.001 | 4.7 (2.5–7.6) | <0.001 | 3.8 (2.3–6.8) | <0.001 |
| Inpatients | 899 (67.0) | 106 (100) | <0.001 | 158 (100) | <0.001 | 228 (100) | <0.001 |
| ICU admissions | 285 (21.3) | 60 (56.6) | <0.001 | 84 (53.2) | <0.001 | 113 (49.6) | <0.001 |
| Pathology Group | | | | | | | |
| Circulatory | 393 (29.3) | 35 (33.0) | | 50 (31.6) | | 63 (27.6) | |

| | | | | | | | |
|-----------------|---------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| Respirator y | 144 (10.7) | 7 (6.6) | 0.189 | 11 (7.0) | 0.409 | 25 (11.0) | 0.338 |
| Digestive | 96 (7.2) | 7 (6.6) | 0.865 | 9 (5.7) | 0.847 | 15 (6.6) | 0.276 |
| Neurology | 234 (17.4) | 11 (10.4) | 0.448 | 24 (15.2) | 0.866 | 38 (16.7) | 0.442 |
| Trauma | 115 (8.6) | 15 (14.2) | 0.894 | 20 (12.7) | 0.716 | 26 (11.4) | 0.334 |
| Poisoning | 100 (7.5) | 3 (2.8) | 0.116 | 5 (3.2) | 0.157 | 7 (3.1) | 0.086 |
| Infectious | 212 (15.8) | 26 (24.5) | 0.697 | 35 (22.2) | 0.413 | 49 (21.5) | 0.456 |
| Others | 47 (3.5) | 2 (1.9) | 0.128 | 4 (2.5) | 0.174 | 5 (2.2) | 0.064 |

¹Values expressed as the total number (fraction) and medians (25th percentile–75th percentile) as appropriate. ² Patients included in previous mortality days were also considered for the next period of mortality. ³ The *p* values were calculated with the Mann–Whitney U-test (age, pLA and hLA). ⁴ The *p* values were calculated with the chi-square test (gender, inpatients, ICU admission and pathology). ⁵ Other pathology: endocrine, genitourinary, diseases of the blood and the immune system. pLA: prehospital lactate; hLA: hospital lactate; ICU: intensive care unit.

There is a significant correlation between the pLA and hLA levels with two day in hospital mortality. For both values, the median for this mortality range was 5.5 mmol/L (IQR: 4.4–7.6 and 3.3–8.0 mmol/L), while the median in survivors was 3.3

mmol/L (IQR: 2.2–4.8 mmol/L) for pLA and 2.1 mmol/L (IQR: 1.4–3.5 mmol/L) for hLA.

3.2. Prognostic Accuracy of pLA and hLA

The prognostic accuracy of the 2 day mortality of pLA and hLA was good, with an AUROC of 0.800 (95% CI: 0.74–0.85; $p < 0.001$) and 0.819 (95% CI: 0.76–0.86; $p < 0.001$), respectively. Both pLA and hLA lose predictive capacity as time passes. (see Figure 2).

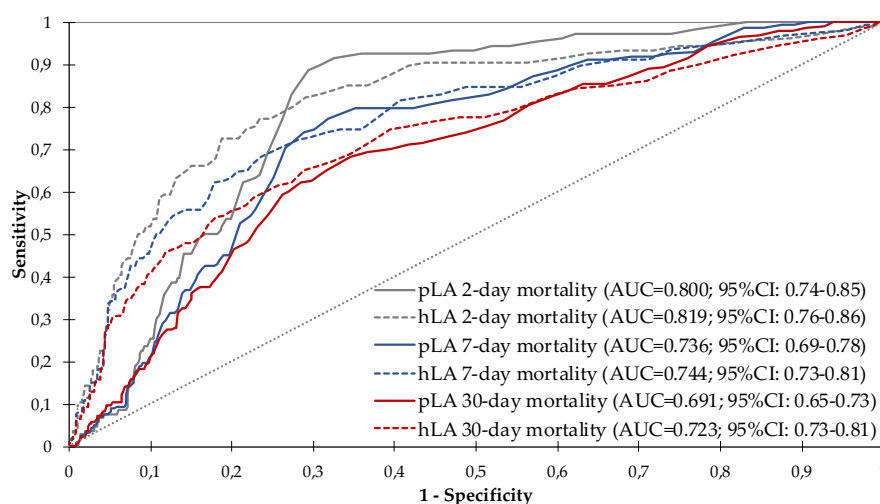


Figure 2. Diagnostic performance curves and areas under the curve with 95% confidence intervals for pLA and hLA for 2, 7 and 30 day mortality (in all cases $p < 0.001$). pLA: prehospital lactate; hLA: hospital lactate; AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

3.3. Δ LA and Risk Stratification

The patients were classified into two groups taking as reference the results of lactate clearance, stratifying the Δ LA in a group with clearance $<10\%$ and another with clearance $\geq 10\%$. Of all patients, 31.5% (422 cases) had Δ LA with a decrease

of <10%, of which a total of 66 patients (15.6%) died. In contrast, in the group with $\Delta\text{LA} \geq 10\%$, mortality was only 40 patients (4.4%) ($p < 0.001$) for 2 day mortality (Table 2).

Similarly, and also in line with previous studies, the raw lactate values were segregated based on the initial value and the cut-off point was established at 2 mmol/L to make two comparison groups and measure mortality. With a pLA value < 2 mmol/L, 253 patients (18.9%) were counted, with a single death among them. Altogether, 1088 patients (81.1%) had reference values ≥ 2 mmol/L and in this case the death toll rose to 105 (9.6%). Considering the hLA values with the same cut-off points, 596 (44.4%) and 10 deaths (1.7%) were found with < 2 mmol/L. We counted 745 patients (55.6%), of which 96 died (12.9%), with ≥ 2 mmol/M (see Table 2).

Table 2. Correlation between ΔLA and 2 day mortality.

| Characteristics | Total ¹ | Survivors ¹ | 2 Day Mortality ¹ | p Value |
|-----------------------------|--------------------|------------------------|------------------------------|---------|
| Lactate clearance | | | | |
| $\Delta\text{LA} < 10\%$ | 422 (31.5) | 356 (84.4) | 66 (15.6) | |
| $\Delta\text{LA} \geq 10\%$ | 919 (68.5) | 879 (95.6) | 40 (4.4) | <0.001 |
| Prehospital lactate | | | | |
| <2 mmol/L | 253 (18.9) | 252 (99.6) | 1 (0.4) | |

| | | | | |
|------------------|------------|------------|-----------|--------|
| | 1088 | 983 | | |
| ≥ 2 mmol/L | (81.1) | (99.4) | 105 (9.6) | <0.001 |
| Hospital lactate | | | | |
| <2 mmol/L | 596 (44.4) | 586 (98.3) | 10 (1.7) | |
| ≥ 2 mmol/L | 745 (55.6) | 649 (87.2) | 96 (12.9) | <0.001 |

¹ Values expressed as the total number (fraction). Δ LA: delta lactate.

The Kaplan–Meier analysis confirmed significantly longer in-hospital survival at 2 days in patients with lactate ≤ 2 mmol/L compared with patients with higher levels. Survival rates are also consistent with previous results after the analysis at 7 and 30 days. The differences between the survival curves were statistically significant ($p = 0.001$) (Figures 3–5).

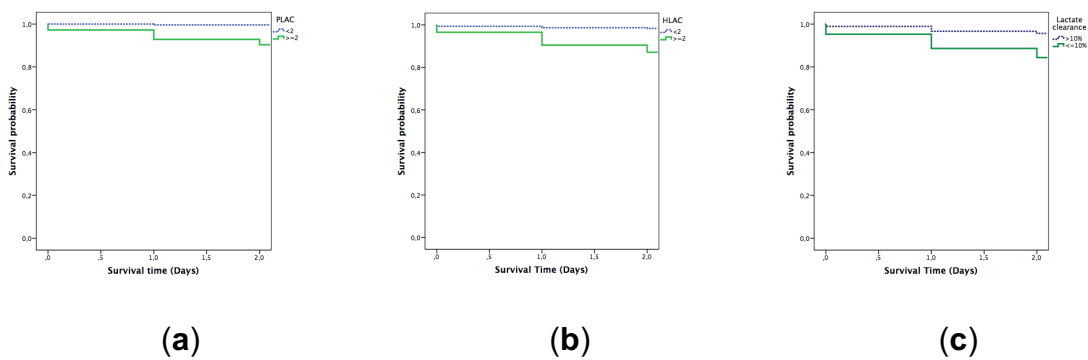


Figure 3. Kaplan–Meier analysis for 2 day mortality: (a) prehospital lactate; (b) hospital lactate; and (c) lactate clearance. PLAC: prehospital lactate; HLAC: hospital lactate.

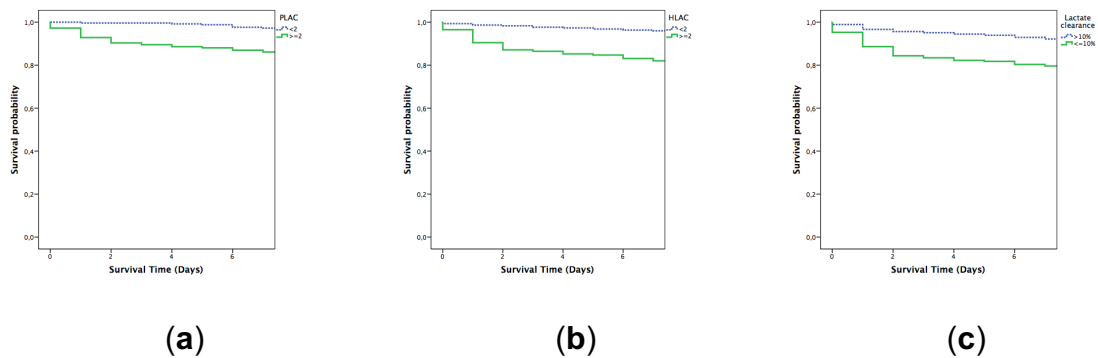


Figure 4. Kaplan–Meier analysis for 7 day mortality: (a) prehospital lactate; (b) hospital lactate; and (c) lactate clearance. PLAC: prehospital lactate; HLAC: hospital lactate.

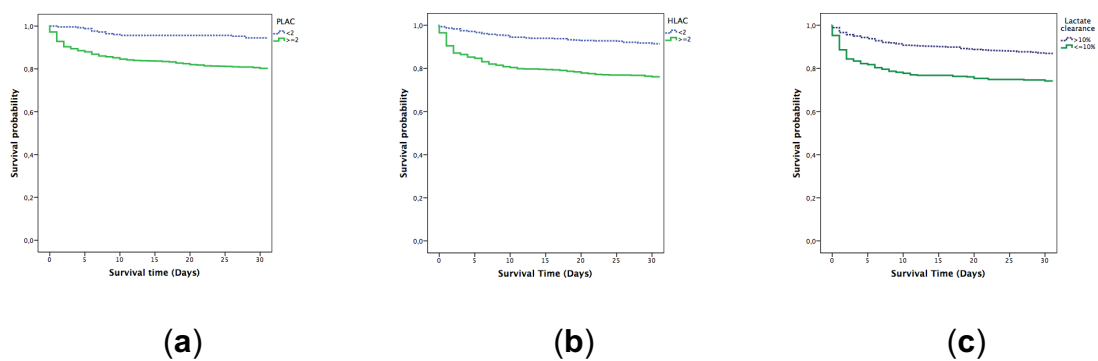


Figure 5. Kaplan–Meier analysis for 30 day mortality: (a) prehospital lactate; (b) hospital lactate; and (c) lactate clearance. PLAC: prehospital lactate; HLAC: hospital lactate.

4. Discussion

With this study we observed that the measurement of Δ LA can be a quick and easy tool for determining the initial state and the short-term prognosis of a critical patient in an ED. Our results show that both a low lactate level (below 2 mmol/L) and a lactate clearance of more than 10% from the first prehospital determination to the second in the ED is related to an increase in survival.

The concept of lactate clearance was introduced at the end of the last century by Vincent et al. [20] and just as the temporal evolution of lactate and its elimination during resuscitation, this concept has been widely studied in different settings and clinical contexts [21,22].

To our knowledge, this is the first study that analyses the concept of early lactate clearance, in less than one hour, with data collected during prehospital care in the ambulance and in the ED [23,24]. The normalisation of lactate measured in relation to its clearance (ΔLA) was shown to be associated with a lower risk of early death in ED. Poor relative clearance of lactate is an excellent predictor of the risk of early mortality, ahead of the alteration of vital signs [25]. Thus, the measurement of lactate clearance can add useful information for the clinical management of critical patients in an ED.

In line with our results, different authors have observed how a decrease in the lactate level is associated with longer survival (24) and a good response to established treatment [26]. Specifically, Wada et al. and Bhat et al., verified that a decrease in lactate levels among patients attending the ED is associated with longer survival [27,28]; Gotmaker et al. studied the lactate clearance 6 h after the initial determination, obtaining data consistent with ours and asserting that the establishment of this practice can be a very effective tool for assessing the prognosis of critical patients [29]. Something similar is observed by Hguyen and Soliman who analysed this clearance over a longer period such as 12 or 24 h [30,31].

Our study does not only support these previous findings, but also assesses the behaviour of the cohort, with respect to a clearance cut-off point established at 10% of the initial lactate value. This same cut-off has been established by other authors

where the elimination of $\geq 10\%$ lactate at 6, 24 and 48 h is an independent factor related to mortality, even after adjusting for critical status. Lactate clearance is a direct influence factor on survival, more significant than the initial or maximum lactate level reached, in critically ill patients [32,33]. Ladha et al. studied patients admitted to the ICU with a lactate clearance $\geq 10\%$ with respect to the initial value after 6 h, all of whom required less ventilatory support, less need for vasopressor therapy and had a shorter hospital stay [34]. More recent studies showed a higher probability of survival when a second lactate level concentration was less than 3.7 mmol/L, or with a relative lactate clearance $\geq 8\%$ [35].

The first lactate determination in the prehospital setting (pLA) should be complemented with another in-hospital measurement (hLA) upon arrival of the patient. The assessment of Δ LA could help with decision making, reducing the subjectivity of the health worker and complementing the presence of abnormal vital signs [30]. The observation that there has not been a clearance of $\geq 10\%$ of lactate or the presence of hyperlactacidemia above 2 mmol/L should make us think that perhaps greater intensity should be applied in terms of the resuscitation treatment that we provide. Infected patients with lactate between 2 and 4 mmol/L have a mortality risk that is twice that of patients with a lactate level less than 2 mmol/L [15]. The early identification of these patients at risk will allow us to improve our response with a reduction in the time of both the necessary diagnostic tests, as well as the establishment of effective treatment [36].

Limitations

Our study has several limitations. Firstly, the study is subject to duration bias, as there was no specific protocol to guide the intervals at which lactate levels are drawn (i.e., time to baseline and time to repeat lactate level). This factor cannot be controlled and could have been delayed for various reasons inherent to the medical activity itself, which would confuse the results with an overestimation of the benefit of screening, although the one hour interval has always been respected. Secondly, the results could be affected by selection bias, since sicker patients with differences in clinical signs may lead to a different response to treatment. However, we did not find significant differences between the elimination group $\geq 10\%$ and the elimination group $< 10\%$, which means that the sample had a severity at the time of lactate extraction. Finally, for future studies, it would be advisable to record in what form and time the treatment is administered, and to explain the differences observed in mortality, perhaps the timing of these interventions is key in the ED.

5. Conclusions

In summary, lactate clearance in the initial moments of ED care appears to be a more reliable prognostic index than a baseline lactate value taken alone. Lactate clearance $\geq 10\%$ is associated with a lower risk of death in the ED; this value could potentially be used as a guide to determine if a severely injured patient is improving in response to established treatment. Thus, the measurement of lactate clearance appears to be a quick and easy-to-implement tool to determine the initial status and prognosis of the critical patient in an ED. Having the ability to stratify a risk at the

earliest stage in critically ill patients can help the ED to more effectively manage the care that these patients need to improve their outcomes.

Author contributions: Conceptualisation, R.L.-I., P.D.B.I. and F.M.-R.; methodology, P.D.B.I., J.L.M.C., A.M.-M.; software, C.D.F.; formal analysis, M.A.C.V., R.L.-I. P.D.B.I. and F.M.-R.; investigation, A.M.-M., B.P.L., C.M.M., and A.V.; resources, C.M.M., J.L.M.-C. and B.P.L.; data curation, M.A.C.V.; writing—original draft preparation, R.L.-I.; writing—review and editing, F.M.-R. visualization, P.D.B.I.; supervision, J.L.M.-C.; project administration, R.L.-I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Spain), grant number GRS 1678/A/18 and GRS 1903/A/19.

Acknowledgments: The authors thank the nursing and medical staff from ambulances and the emergency departments of all hospitals, all of them belonging to the public health system of Castilla and León (SACYL), for their assistance in facilitating data collection.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results. Sponsor's role: none.

References

1. Reay, G.; Norris, J.M.; Nowell, L.; Hayden, K.A.; Yokom, K.; Lang, E.S.; Lazarenko, G.C.; Abraham, J. Transition in Care from EMS Providers to

- Emergency Department Nurses: A Systematic Review. *Prehosp. Emerg Care.* **2020**, *24*, 421–433.
2. Spencer, W.; Smith, J.; Date, P.; Tonnerre, E.; McDonald Taylor, D. Determination of the best early warning scores to predict clinical outcomes of patients in emergency department. *Emerg. Med, J.* **2019**, *36*, 716–721.
 3. Lee, S.B.; Kim, D.H.; Kim, T.; Kang, C.; Lee, S.H.; Jeong, J.H.; Kim, S.C.; Park, Y.J.; Lim, D. Emergency Department Triage Early Warning Score (TREWS) predicts in-hospital mortality in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* **2020**, *38*, 203–210.
 4. Bernhard, M.; Döll, S.; Kramer, A.; Weidhase, L.; Hartwig, T.; Petros, S.; Gries, A. Elevated admission lactate levels in the emergency department are associated with increased 30-day mortality in non-trauma critically ill patients. *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* **2020**, *28*, 82.
 5. Martín-Rodríguez, F.; López-Izquierdo, R.; Villamor, M.A.C.; del Pozo Vegas, C.; Benito, M.D.P.D.; Caballero, C.M.M.; Martínez, V.P.; Conty, J.L.M.; Mayo-Isicar, A.; Sánchez-Soberón, I.; et al. The Prognostic Value of Prehospital Blood Lactate Levels to Predict Early Mortality in Acute Cardiovascular Disease. *Shock* **2020**, *53*, 164–170.
 6. Thomas-Rueddel, D.; Poidinger, B.; Weiss, M.; Bach, F. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis shock. *J. Crit. Care* **2015**, *30*, 439.e1–439.e6.
 7. Saugel, B.; Trepte, C.; Heckel, K.; Wagner, J.; Reuter, D. Hemodynamic management of septic shock: is it time for 'individual goal-directed hemodynamic

- therapy' and for specifically targeting the microcirculation? *Shock* **2015**, *43*, 522–529.
8. Seymour, C.; Liu, V.; Iwashyna, T.; Brunkhorst, F.; Rea, T. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 762–774.
 9. Kiyatkin, M.; Bakker, J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Curr. Opin. Crit. Care* **2017**, *23*, 348–354.
 10. Li, K.; Wu, H.; Pan, F.; Chen, L.; Feng, C.; Liu, Y.; Hui, H.; Cai, X.; Che, H.; Ma, Y.; et al. A Machine Learning-Based Model to Predict Acute Traumatic Coagulopathy in Trauma Patients upon Emergency Hospitalization. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2020**, *26*, 10760.
 11. De Vries, H.; Dekker, S.; Boer, C. Lactate clearance as a predictor of mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* **2014**, *77*, 183.
 12. Bakker, J.; Postelnicu, R.; Mukherjee, V. Lactate: Where Are We Now? *Crit. Care Clin.* **2020**, *36*, 115–124.
 13. Wardi, G.; Brice, J.; Correia, M. Demystifying Lactate in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* **2020**, *75*, 287–298.
 14. Martin-Rodriguez, F.; Lopez-Izquierdo, R.; Villamor, M.A.C.; Mangas, I.M.; del Brío Ibanez, P.; Benito, J.F.D.; Conty, J.L.M.; Manzanares, J.Á.; Mayo-Iscar, A.; del Pozo Vegas, C.; et al. Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor of early mortality. *Am. J. Emerg. Med.* **2019**, *37*, 1627–1632.
 15. Chebl, R.; Tamim, H.; Dagher, G.; Sadat, M.; Al-Enezi, F.; Arabi, Y. Serum Lactate as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Intensive Care

- Patients. *J. Intensive Care Med.* **2019**, Online ahead of print.
doi:10.1177/0885066619854355.
16. Füzéry, A.; Bobyak, J.; Chang, E.; Sharman, R.; Venner, A. Challenges of Point-of-Care Testing in Ambulances. *J. Appl. Lab. Med.* **2019**, *4*, 293–295.
17. Maeda, T.; Paralkar, J.; Kuno, T.; Patrawalla, P. Inhaled Albuterol use an impaired lactate clearance in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *J. Intensive Care Med.* **2020**, Online ahead of print (doi:10.1177/0885066619901095).
18. Moran, J.; Santamaria, J.; Garcia de Frutos, P. Reconsidering lactate as a sepsis risk biomarker. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0185320.
19. Jansen, T.; Van Bommel, J.; Schoonderbeek, F. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *182*, 752–761.
20. Vincent, J.; Dufaye, P.; Berré, J.; Leeman, J.; Degaute, J.; Kahn, R. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* **1983**, *11*, 449–451.
21. Bolvardi, E.; Malmir, J.; Reihani, H.; Hashemian, A.; Bahramian, M. The Role of Lactate Clearance a predictor of Organ Dysfunction and Mortality in Patients with severe sepsis. *Mater Sociomed.* **2016**, *28*, 57–60.
22. Innocenti, F.; Gori, A.; Giusti, B.; Tozzi, C. Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department. *Intern Emerg. Med.* **2019**, *14*, 459–466.
23. Mahmoodpoor, A.; Shadvar, K.; Sanaie, S.; Golzari, S.E.; Parthvi, R.; Hamishehkar, H.; Nader, N.D. Arterial vs venous lactate: Correlation and

- predictive value of mortality of patients with sepsis during early resuscitation phase. *J. Crit Care* **2020**, *58*, 118–124.
24. Gu, W.J.; Zhang, Z.; Bakker, J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 1862–1863.
25. Dezman, Z.D.W.; Comer, A.C.; Narayan, M.; Scalea, T.M.; Hirshon, J.M.; Smith, G.S. Alcohol consumption decreases lactate clearance in acutely injured patients. *Injury* **2016**, *47*, 1908–1912.
26. Kang, H.E.; Park, D.W. Lactate as a biomarker for sepsis prognosis. *Infect Chemother.* **2016**, *48*, 252–253.
27. Wada, T.; Hagiwara, A.; Uemura, T.; Yahagi, N.; Kimura, A. Early lactate clearance for predicting active bleeding in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding: A retrospective study. *Emerg. Med.* **2016**, *11*, 737–743.
28. Bhat, S.; Swenson, K.; Francis, M.; Wira, C. Lactate Clearance Predicts Survival among Patients in the Emergency Department with Severe Sepsis. *West J. Emerg. Med.* **2015**, *16*, 1118–11126.
29. Gotmaker, R.; Peake, S.; Bellomo, R.; Investigators, A. Mortality is greater in septic patients with hyperlactatemia than with refractory hypotension. *Shock* **2018**, *48*, 294–300.
30. Nguyen, H.B.; Rivers, E.P.; Knoblich, B.P.; Jacobsen, G.; Muzzin, A.; Ressler, J.A.; Tomlanovich, M.C. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* **2004**, *32*, 1637–1642.

31. Soliman, H.; Vincent, J. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin. Belg.* **2010**, *65*, 176–181.
32. Lee, S.; Kim, S.; Kim, E.; Jeong, H. Lactate clearance and vasopressor seem to be predictors for mortality in severe sepsis patients with lactic acidosis supplementing sodium bicarbonate: a retrospective analysis. *PLOS ONE* **2015**, *10*, e0145181.
33. Ryoo, S.M.; Lee, J.; Lee, Y.S.; Lee, J.H.; Lim, K.S.; Huh, J.W.; Hong, S.B.; Lim, C.M.; Koh, Y.; Kim, W.Y. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med.* **2018**, *46*, e489–e495.
34. Ladha, S.; Kapoor, P.M.; Singh, S.P.; Kiran, U.; Chowdhury, U.K. The role of blood lactate clearance as a predictor of mortality in children undergoing surgery for tetralogy of Fallot. *Ann. Card Anaesth.* **2016**, *19*, 217–224.
35. Dezman, Z.; Comer, A.; Smith, G.; Hu, P.; Mackenzie, C. Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *Am. J. Emerg. Med.* **2018**, *36*, 2005–2009.
36. Zhang, Z.; Xu, X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* **2014**, *42*, 2118–2125.

5.2.- Artículo 2: Role of qSOFA and SOFA Scoring Systems for Predicting In-Hospital Risk of Deterioration in the Emergency Department.

Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8367.

doi: 10.3390/ijerph17228367. PMID: 33198151; PMCID: PMC7698163.

Raúl López-Izquierdo ^{1,†}, Pablo del Brío-Ibañez ^{2,†}, Francisco Martín-Rodríguez ^{3,*}, Alicia Mohedano-Moriano ⁴, Begoña Polonio-López ⁴, Clara Maestre-Miquel ⁴, Antonio Viñuela ⁴, Carlos Durantez-Fernández ⁴, Miguel Á. Castro Villamor ⁵ and José L. Martín-Conty ⁴

¹ Emergency Department, Hospital Universitario Rio Hortega, 47012 Valladolid, Spain; rlopeziz@saludcastillayleon.es

² Advanced Life Support Unit, Emergency Medical Services, 40002 Segovia, Spain; pdelbrioibaanezd@saludcastillayleon.es

³ Advanced Life Support Unit, Emergency Medical Services, Advanced Clinical Simulation Centre, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid., 47005 Valladolid, Spain

⁴ Faculty of Health Sciences. Universidad de Castilla la Mancha, 45600 Talavera de la Reina, Spain; Alicia.Mohedano@uclm.es (A.M.-M.); Begoña.polonio@uclm.es (B.P.-L.); Clara.maestre@uclm.es (C.M.-M.); Antonio.vinuela@uclm.es (A.V.); Carlos.durantez@uclm.es (C.D.-F.); JoseLuis.MartinConty@uclm.es (J.L.M.-C.)

⁵ Advanced Clinical Simulation Centre, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain; mcastrovi@saludcastillayleon.es

* Correspondence: fmartin@saludcastillayleon.es; Tel.: +34-686-452-313

† Joint first authors

Received: 4 October 2020; Accepted: 10 November 2020; Published: date

Abstract: The objective of this study was to analyze and compare the usefulness of quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and sequential organ failure assessment (SOFA) scores for the detection of early (two-day) mortality in patients transported by emergency medical services (EMSs) to the emergency department (ED) (infectious and non-infectious). We performed a multicentric, prospective and blinded end-point study in adults transported with high priority by ambulance from the scene to the ED with the participation of five hospitals. For each score, the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated. We included 870 patients in the final cohort. The median age was 70 years (IQR 54–81 years), and 338 (38.8%) of the participants were women. Two-day mortality was 8.3% (73 cases), and 20.9% of cases were of an infectious pathology. For two-day mortality, the qSOFA presented an AUC of 0.812 (95% CI: 0.75–0.87; $p < 0.001$) globally with a sensitivity of 84.9 (95% CI: 75.0–91.4) and a specificity of 69.4 (95% CI: 66.1–72.5), and a SOFA of 0.909 (95% CI: 0.86–0.95; $p < 0.001$) with sensitivity of 87.7 (95% CI: 78.2–93.4) and specificity of 80.7 (95% CI: 77.4–83.3). The qSOFA score can serve as a simple initial assessment to detect high-risk patients, and the SOFA score can be used as an advanced tool to confirm organ dysfunction.

Keywords: SOFA; qSOFA; clinical decision-making; early mortality; clinical deterioration; patient safety; emergency department

1. Introduction

Early warning scores (EWSs) have long been used for the prognostic assessment of patients in different healthcare settings. Several of them have been developed in intensive care units (ICUs) in order to assess the degree of organ dysfunction as accurately as possible and allow the prognoses of patients to be assessed throughout their hospitalization [1,2].

Among them, sequential organ failure assessment (SOFA) scores were initially developed to assess organ failure related to sepsis, with this being applied in recent years to a wide variety of clinical processes, especially in critical pathologies [3–6]. Following the new definition of sepsis in 2016 [7], the SOFA score is now used as the key criterion in the diagnosis of septic syndrome. Additionally, a new EWS called a quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) was developed, which is a diagnostic tool used to quickly, easily and very reliably determine patients at high-risk of sepsis outside of ICUs [8,9]. In addition, SOFA scores are increasingly used to assess the response to therapies in the context of clinical trials [3,10].

Most studies have been carried out in ICUs [8,11,12], while very few have been carried out in emergency departments (EDs), and even fewer in non-infectious pathologies [13–16]. The use of these scores for non-infectious diseases outside ICUs has not yet been sufficiently studied, which can result in the underuse of these tools in hospital departments in many cases [10,17–19].

EDs provide healthcare to all types of patients in a wide range of clinical situations. Cases that are transferred to an ED by ambulance can be particularly complex. They are often highly complex and are very often pluripathological patients whose prognostic assessment is difficult.

In these special situations, systematic action by all healthcare workers involved in the care is essential. The use of EWSs could help with the initial assessment, which would result in safer decision-making [20–22].

Establishing organ dysfunction in patients is essential, and not only among patients with an infectious pathology. A delay in adequate advanced life support, as well as in ICU admission, has been associated with a higher probability of mortality [23]. In addition, high SOFA score values imply increased mortality, both in infectious and non-infectious patients [23]. Therefore, knowing that organ dysfunction is associated with mortality should require evaluation protocols in the ED and ICU, from the moment this dysfunction is assessed, something the SOFA score is able to establish in a simple way [24].

The primary objective of this study was to analyze and compare the usefulness of the qSOFA and SOFA scores for the detection of early (two-day) mortality, and secondarily to analyze this predictive capacity for medium-term (30-day) mortality in patients evacuated by emergency medical services (EMSs) and transferred to an ED with acute disease (infectious and non-infectious). In these contexts, we want to analyze whether the qSOFA and SOFA scores can be used as EWSs, with data collected in EDs during the first care of the sick patient.

2. Material and Methods

2.1. Study Design and Setting

A pragmatic, multicentric, prospective, controlled, and blinded end-point study of adults transported with high priority by ambulance to the ED between 1 October 2018 and 31 December 2019 was carried out.

This study was realized in the public health system of the Community of Castile and Leon (Spain), with the participation of five hospitals (Burgos University Hospital, Segovia Hospital Complex, Salamanca University Assistance Complex, Rio Hortega University Hospital and Valladolid University Clinic), four tertiary university hospitals and one small general district hospital, with a reference population of 1,351,962 inhabitants.

EDs operate 24/7, 365 days a year. Patients are received by an emergency registered nurse (ERN) in the triage area who performs the first evaluation, measuring the patient's vital signs and assigning them a triage category. Then, depending on their priority, the patient is treated. A medical doctor (MD) performs the anamnesis and requests the necessary complementary tests. In emergency cases that require resuscitation, the patient goes directly to the critical area and receives standard advanced life support procedures.

This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the public health system of Castile and Leon (REC number: #PI 18-010, #PI 18-895, #PI 18-10/119, #PI MBCA/dgc and #PI 2049). All patients (or guardians) signed an informed consent. This study is reported in line with the STROBE statement. The review protocol of this study was registered with ICTRP (doi.org/10.1186/ISRCTN17676798).

2.2. Population

The sample size was based on an expected 90% area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) with a precision of 2% (with a 99%

confidence level), requiring 788 subjects. A loss to follow-up rate of 5% was estimated, so the final estimated sample was 829 subjects.

Adult patients were recruited from among all cases of patients with acute disease transferred by EMS to the ED. Patients with a terminal status or with acute psychiatric pathology, pregnant women and cases of repeated attendance (only the first chronological event was counted) were excluded. Cases of cardiorespiratory arrest or death on arrival at the hospital were also excluded, as were cases in which a parameter for calculating the scores was missing.

During the initial contact at the scene or en route, an attempt was made to obtain informed consent. The ERN managed the primary consent process. If the patient presented an emergency situation or was not mentally capable of understanding the document, a further attempt was made to obtain consent in the ED. Finally, if none of the above were possible, a relative or legal guardian was contacted, and if informed consent could not be obtained after all of these attempts, the patient was excluded. The MD managed the secondary consent process.

2.3. Study Protocol and Data Abstraction

The main outcome variable was in-hospital early (two-day) mortality from any cause. The secondary outcome was 30-day in-hospital mortality.

A standardized case form (electronic medical record) was used. An ERN recorded the vital signs (respiratory rate, oxygen saturation, use of supplemental oxygen, blood pressure, heart rate, temperature and level of consciousness), and the ED subsequently recorded the analytical data, evolution of the patient, destination and diagnosis.

The parameters collected in the triage area were used to calculate the qSOFA score (see Table 1), while the SOFA score was calculated based on the results obtained during the first 8 h of the patient's stay in the ED and the analytical parameters (platelets, bilirubin and creatinine) of the first blood sample collected. For mean arterial pressure or pulse oximetry saturation/fraction of the inspired oxygen ratio, we extracted the most abnormal value recorded within the first 8 h of their stay in the ED, not evaluating subsequent data (either obtained in the ED or during the subsequent hospitalization) (see Table 2).

For the calculation of the SOFA score, creatinine values (not urine production) and pulse oximetry saturation/fraction of the inspired oxygen ratio (not partial pressure of oxygen in the arterial blood/fraction of inspired oxygen) were used as a parameter to assess ventilatory function. Both creatinine and pulse oximetry saturation/fraction of the inspired oxygen ratio were routinely obtained in all patients, but not urine output or partial pressure of oxygen in the arterial blood/fraction of inspired oxygen.

Table 1. Quick sequential organ failure assessment score (qSOFA).

| Criteria | Points |
|---|--------|
| Respiratory rate ≥ 22 /minute | 1 |
| Systolic blood pressure ≤ 100 mmHg | 1 |
| Change in mental status (GCS < 15 points) | 1 |

GCS: Glasgow coma scale.

By reviewing the electronic medical record 30 days after the index event (ED care), an associate researcher from each hospital obtained the hospital outcomes, including inpatients, ICU admission, two- and 30-day in-hospital mortality and final diagnosis catalogued as infectious or non-infectious pathology.

The entire research team received specific training on the objectives of the study, the standardized collection of data sets and how to calculate the scores.

The following extractors were used to link the patients: day of admission, affiliation, gender, age and health card or identity document number. A specific database was created where patient data were recorded electronically. Once the database was purged through logic tests, detection of extreme values and searches for lost or unknown data took place. Before the statistical analysis, the database was anonymized.

Table 2. Sequential organ failure assessment score (SOFA).

| Variables | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | PaO ₂ /Fi | PaO ₂ /Fi | PaO ₂ /FiO ₂ | PaO ₂ /FiO ₂ | PaO ₂ /FiO ₂ |
| Respiratory | O ₂ >400 | O ₂ <400 | <300 | <200 | <100 |
| | SpO ₂ /Fi | SpO ₂ /Fi | SpO ₂ /FiO ₂ | SpO ₂ /FiO ₂ | SpO ₂ /FiO ₂ |
| | O ₂ >302 | O ₂ <302 | <221 | <142 | <67 |
| Cardiovascular (doses in mcg/kg/min) | MAP ≥70 mmHg | MAP <70 mmHg | ≤5 or any Dopamine Dobutamine | Dopamine >5 Norepinephrine ≤0.1 | Dopamine >15 Norepinephrine >0.1 |
| | Liver, bilirubin (mg/dl) | <1.2 | 1.2–1.9 | 2–5.9 | 6–11.9 |
| Renal, creatinine (mg/dl) | <1.2 | 1.2–1.9 | 2.0–3.4 | 3.5–4.9 | >5.0 |
| Coagulation (platelets x 10 ³ /mm ³) | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Neurologic (GCS, points) | 15 | 13–14 | 10–12 | 6–9 | <6 |

PaO₂/FiO₂ ratio: partial pressure of oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen; SpO₂/FiO₂ ratio: pulse oximetry saturation/fraction of

inspired oxygen ratio; MAP: mean arterial pressure; GCS: Glasgow coma scale.

2.4. Data Analysis

Quantitative variables are described as the median and interquartile range (25th–75th percentile). Normality tests were performed (Shapiro–Wilk and Anderson–Darling test). A Mann–Whitney U test was used to compare the locations of the quantitative variables. Qualitative variables are described as absolute frequencies with their percentages. To analyze the association between qualitative variables, a chi-square test for 2×2 and/or contingency tables for proportions were used. If necessary (percentage of boxes with expected values less than five but greater than 20%), we used Fisher's exact test.

To determine the predictive capacity of the analyzed scores, the AUROC was calculated for the qSOFA and SOFA for two- and 30-day in-hospital mortality. For each score and outcome, the best cut-off (Youden's index) was also calculated, with its corresponding sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, odds ratio and diagnostic prediction. In all tests, a confidence level of 95% and a p -value of less than 0.05 were considered significant.

The data are presented according to the Standards for Reporting Diagnostic Accuracy 2015 statement [25]. Statistical analysis was performed with XLSTAT BioMED for Microsoft Excel version 14.4.0. (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).

3. Results

3.1. Patient Baseline

Between 1 October 2018 and 31 December 2019, a total of 3081 patients were transferred with high priority by ambulance to the EDs of the study referral hospitals. After applying the exclusion criteria and lost to follow-up, 870 patients were included in the final cohort (Figure 1).

The median age was 70 years (IQR 54–81 years), and 338 (38.8%) of the participants were women. Two-day mortality was 8.3% (73 cases), and 30-day mortality was 17.5% (152 cases), with 20.9% of cases having an infectious pathology. The characteristics of the patients are presented in Table 3.

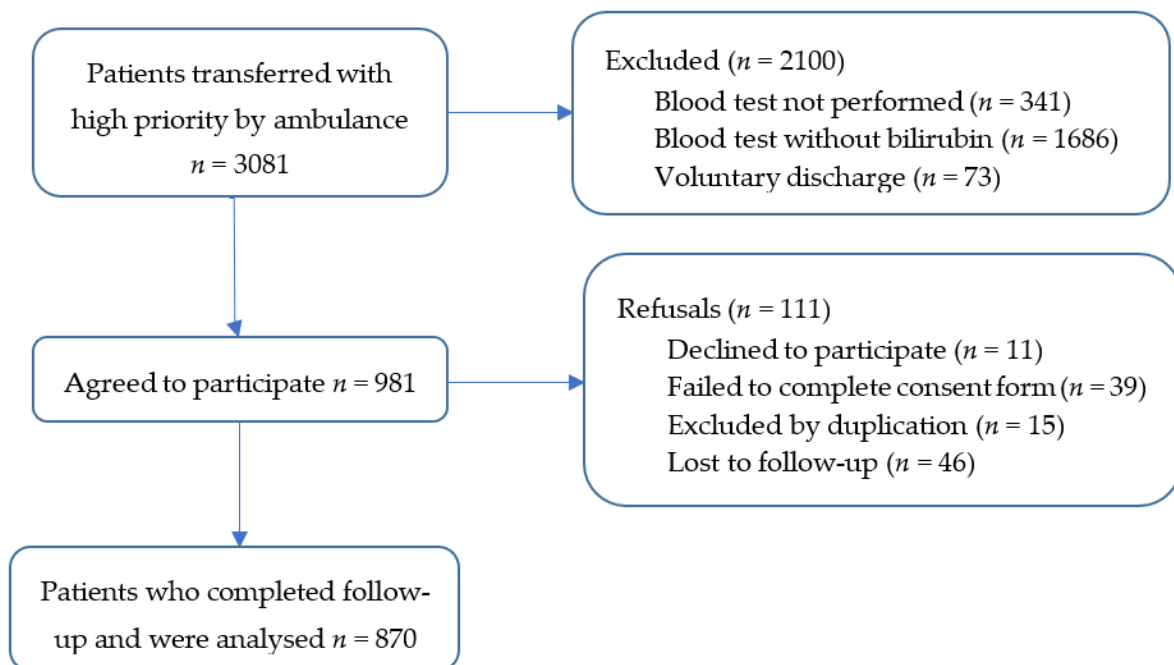


Figure 1. Flowchart of the study participants.

Table 3. Demographic, clinical and hospital outcomes of included patients.

| Characteristic ¹ | Total | 2-Days Mortality | p-Value | 30-Days Mortality | p-Value |
|---|---------------|-----------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| Number [<i>n</i> (%)] | 870 (100) | 73 (8.3) | | 152 (17.5) | |
| Age (years) ² | 70 (54–81) | 73 (62–82) | 0.007 | 73 (61–84) | <0.001 |
| Female ³ | 338 (38.8) | 26 (35.6) | 0.554 | 57 (37.5) | 0.707 |
| Quick sequential organ failure assessment score | | | | | |
| Breathing rate (bpm) ² | 15 (12–19) | 17 (14–23) | 0.055 | 15 (13–20) | 0.362 |
| SAP (mmHg) ² | 125 (109–144) | 116 (104–133) | 0.007 | 121 (107–140) | 0.107 |
| GCS (points) ² | 15 (14–15) | 15 (13–15) | 0.970 | 15 (14–15) | 0.921 |
| qSOFA (points) ² | 1 (1–2) | 2 (2–3) | <0.001 | 2 (1–3) | <0.001 |
| Sequential organ failure assessment score | | | | | |
| SpO ₂ /FiO ₂ ratio ² | 443 (266–462) | 443 (250–462) | 0.771 | 443 (279–462) | 0.843 |
| MAP (mmHg) ² | 89 (78–101) | 82 (73–92) | <0.001 | 84 (76–98) | 0.094 |
| Inotropic agents ³ | 47 (5.4) | 4 (5.5) | 0.976 | 10 (6.6) | 0.481 |

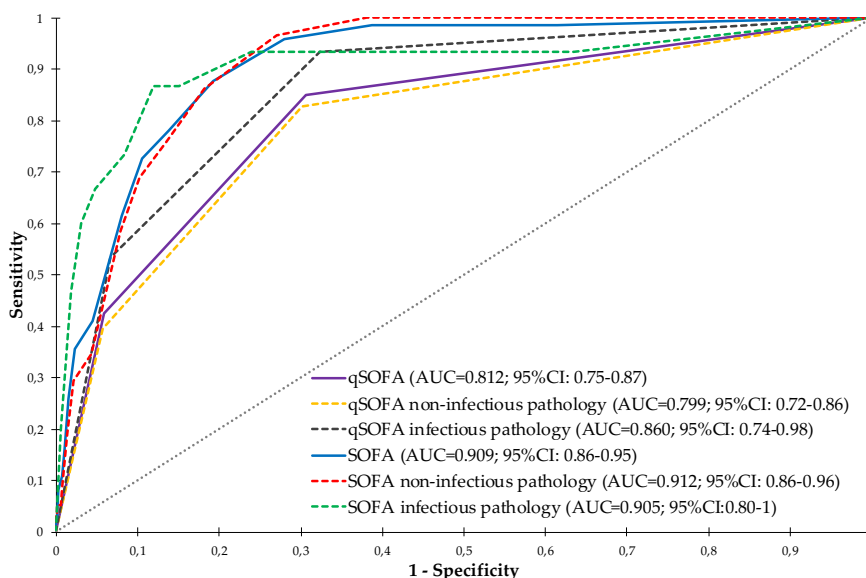
| | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | 0.55 | 0.97 | | 0.56 | |
| Bilirubin (mg/dl) ² | (0.38–0.85) | (0.80–1.12) | 0.014 | (0.43–0.82) | 0.065 |
| Creatinine (mg/dl) ² | 0.99 (0.79–1.34) | 0.97 (0.80–1.12) | 0.046 | 0.99 (0.82–1.30) | 0.084 |
| Platelets (10 ³ /mm ³) ² | 212 (166–269) | 235 (183–285) | 0.120 | 211 (177–264) | 0.739 |
| SOFA (points) ² | 1 (1–4) | 7 (5–10) | <0.001 | 6 (3–8) | <0.001 |
| Hospital outcomes | | | | | |
| Inpatients ³ | 590 (67.7) | 73 (100) | 0.003 | 152 (100) | 0.008 |
| ICU admissions ³ | 214 (24.6) | 32 (43.8) | <0.001 | 54 (35.5) | 0.001 |
| Infectious pathology ³ | 182 (20.9) | 23 (31.5) | <0.001 | 47 (30.9) | <0.001 |
| Non-infectious pathology ³ | 688 (79.0) | 50 (68.5) | 0.020 | 105 (69.1) | 0.001 |

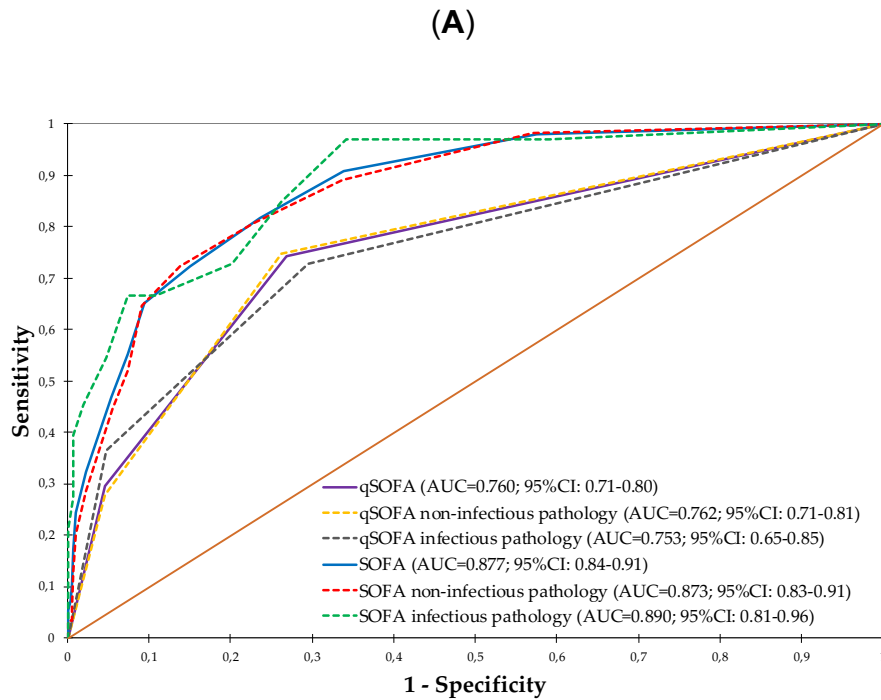
¹ Values expressed as total number (fraction) and medians (25th–75th percentile) as appropriate; ² The *p* values were calculated using a Mann–Whitney U-test (age, breathing rate, SAP, GCS, qSOFA, SpO₂/FiO₂ ratio, MAP, bilirubin, creatinine, platelets and SOFA); ³ The *p*-values were calculated using a Chi-square test (gender, inotropic agents, inpatients, intensive care unit (ICU) admission and pathology). SAP: systolic arterial pressure; GCS: Glasgow coma scale; qSOFA: quick sequential organ failure assessment score; SpO₂: oxygen saturations; SpO₂/FiO₂ ratio: pulse

oximetry saturation/fraction of the inspired oxygen ratio; MAP: mean arterial pressure; SOFA: sequential organ failure assessment score; ICU: intensive care unit.

3.2. Prognostic Accuracy of the Scores

The prognostic accuracy of the scores for predicting two-day mortality is represented in Figure 2A. The qSOFA presented an area under the curve (AUC) of 0.812 (95% CI: 0.75–0.87) and a SOFA of 0.909 (95% CI: 0.86–0.95) globally. The qSOFA increased its predictive capacity in the infectious pathology cohort, with an AUC of 0.860 (95% CI: 0.74–0.98); however, the SOFA behaved excellently both in non-infectious and infectious pathologies. Regarding 30-day mortality, the qSOFA presented an AUC of 0.760 (95% CI: 0.71–0.80), and the SOFA, although its predictive performance decreased slightly, obtained an AUC of 0.877 (95% CI: 0.84–0.91), with similar values for both infectious and non-infectious pathologies (see Figure 2B).





(B)

Figure 2. Diagnostic performance curves and areas under the curve with 95% confidence intervals for qSOFA and SOFA, globally, for non-infectious and infectious pathologies. **(A)** Two-day mortality; **(B)** 30-day mortality (in all cases $p < 0.001$). qSOFA: quick sequential organ failure assessment score; SOFA: sequential organ failure assessment score.

3.3. Cut-Off Points for qSOFA and SOFA

For two-day mortality, the qSOFA presented an endpoint of two points, with a sensitivity of 84.9 (95% CI: 75.0–91.4) and specificity of 69.4 (95% CI: 66.1–72.5), while the SOFA (for a cut-off of four points) had a sensitivity of 87.7 (95% CI: 78.2–93.4) and a specificity of 80.7 (95% CI: 77.4–83.3). The high odds ratio of the SOFA score for non-infectious pathology stands out, as well as an excellent negative likelihood ratio. The results for the different outcomes for qSOFA and SOFA can be

seen in Table 4. For all outcomes studied, a very high negative predictive value was maintained.

Table 4. Cut-off points for combined sensitivity and specificity with the best score (Youden’s test) on the qSOFA and SOFA for two-day mortality.

| Scores | Statistics | All Patients ¹ | Non-Infectious Pathology ¹ | Infectious Pathology ¹ |
|--------|------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | Prevalence | 0.084 | 0.084 | 0.082 |
| | Cut-off | 2 | 2 | 2 |
| qSOFA | Se | 84.9 (75.0–91.4) | 82.8 (71.1–90.4) | 93.3 (70.2–98.8) |
| | Sp% | 69.4 (66.1–72.5) | 69.8 (66.1–73.3) | 67.7 (60.2–74.3) |
| | PPV | 20.3 (16.1–25.1) | 20.2 (15.6–25.7) | 20.6 (12.7–31.6) |
| | NPV | 98.0 (96.5–98.9) | 97.8 (96.0–98.8) | 99.1 (95.2–99.8) |
| | LR(+) | 2.77 (2.41–3.20) | 2.74 (2.32–3.24) | 2.89 (2.23–3.74) |
| | LR(-) | 0.22 (0.13–0.38) | 0.25 (0.14–0.44) | 0.10 (0.01–0.66) |
| | OR | 12.77 (6.61–24.68) | 11.12 (5.51–22.43) | 29.30 (3.75–228.61) |

| | DA | 70.7 (67.6–73.6) | 70.9 (67.4–74.2) | 69.8 (62.8–76.0) |
|------|---------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | Cut-off | 4 | 3 | 6 |
| SOFA | Se | 87.7 (78.2–93.4) | 96.6 (88.3–99.0) | 86.7 (62.1–96.3) |
| | Sp% | 80.7 (77.4–83.3) | 73.0 (69.4–76.3) | 88.0 (82.2–92.1) |
| | PPV | 29.4 (23.7–35.7) | 24.8 (19.6–30.8) | 39.4 (24.7–56.3) |
| | NPV | 98.6 (97.4–99.3) | 99.6 (98.4–99.9) | 98.7 (95.2–99.6) |
| | LR(+) | 4.54 (3.84–5.36) | 3.58 (3.12–4.10) | 7.24 (4.58–11.42) |
| | LR(-) | 0.15 (0.08–0.28) | 0.05 (0.01–0.18) | 0.15 (0.04–0.55) |
| | OR | 29.69 (14.46–60.97) | 75.76 (18.29–313.88) | 47.78 (10.04–227.42) |
| | DA | 81.3 (78.5–83.7) | 75.0 (71.6–78.1) | 87.9 (82.4–91.9) |

¹ Bracketed numbers indicate 95% confidence interval. Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR: likelihood ratio; OR: odds ratio; DA: diagnostic accuracy; qSOFA: quick sequential organ failure assessment score; SOFA: sequential organ failure assessment score.

For 30-day mortality, the qSOFA presented a cut-off of two points, with a sensitivity of 74.3 (95% CI: 66.9–80.6) and specificity of 73.1 (95% CI: 69.8–76.2). In non-infectious and infectious pathologies, the qSOFA score obtained sensitivities of 74.6 (95% CI: 66.3–81.7) and 72.7 (95% CI: 55.8–84.9) and specificities of 73.8 (95% CI: 70.1–77.3) and 70.5 (62.7–77.2), respectively. The SOFA score presented a cut-off of three points for 30-day mortality, with a sensitivity of 81.6 (95% CI: 74.7–86.9) and a specificity of 76.5 (95% CI: 73.2–79.4). In non-infectious pathologies, the cut-off was four points, with a sensitivity of 72.3 (95% CI: 63.6–79.5) and a high specificity of 86.3 (83.2–88.9); however, in infectious pathologies there was an excellent sensitivity of 97.0 (84.7–99.5) and a discrete specificity of 65.8 (57.8–72.9), for a two-point cut-off.

4. Discussion

With this multicentric, prospective study in adults transported with high priority by ambulance to the ED, we observed that the SOFA score had an excellent ability to discriminate the patient's risk both at two and 30 days, and was significantly better than that presented by the qSOFA score.

In recent years, interest in qSOFA and SOFA scores has increased significantly [9,26]. There have been a few studies that have analyzed the use of these scores in non-infectious pathologies [4,27], but, as far as we know, this is the first study to evaluate these scores in a cohort of patients transferred to the hospital by ambulance; that is to say, cases that have previously been evaluated and treated by EMS healthcare workers.

High scores in the ED for both scores have been significantly associated with high in-hospital mortality for all the intervals analyzed, which is in line with similar studies [27]. In the few studies in which in-hospital mortality was analyzed among the general population who attended an ED, the AUC was obtained in a range between 0.73 and 0.75, with values lower than the AUC found in our cohort [10,27]. Our cohort of patients was a sample that a priori were patients with severity criteria transferred by ambulance to the hospital, which means that our predictive capacity may have been slightly higher.

Other studies have observed a clear link between elevated SOFA score values performed in EDs and admission to the ICU [1,13,28]. Our study presented a lower number of ICU admissions compared to other studies, despite presenting high scores in the SOFA, which may be due to the characteristics of the sample [11,23]. Our population was mostly older adults (66% of the patients were older than 65 years), which is surely a restriction to admission to the ICU [29,30].

Undoubtedly, the qSOFA score is much simpler than the SOFA score, since with three simple parameters it is able to effectively discriminate the risk of early clinical deterioration, especially in patients with suspected infection. Establishing a two-point alert trigger in the qSOFA score as the cut-off point to determine a risk of mortality among all patients who arrive at an ED can help from the initial moments of care (triage) to identify high-risk patients, and not only among cases with suspected infection [7]. The qSOFA has a sensitivity greater than 0.80, both for infectious and non-infectious pathologies, which makes this simple score an excellent tool for a first approach to all types of patients.

As an alert trigger, the qSOFA is easy to apply, can be performed by personnel with minimal training, and is a score that does not require invasive tests. However, the SOFA score assesses organ dysfunction with greater precision, and provides us with a more accurate determination of the risk to the patient [23,31]. In addition, the SOFA score allows the continuous monitoring of the patient, so that their evolution and the effectiveness of the procedures performed can be known. A variation of a SOFA score (delta-SOFA) of two or more points is directly related to a worse prognosis, and not only in infectious pathologies and sepsis [7,24], but also among cases of non-infectious pathologies [23].

In the ED, professionals must make decisions quickly in critical situations. In these special circumstances, the use of scores can help to evaluate all patients homogeneously and not only those who evidently present warning signs and/or symptoms [32,33]. The qSOFA score represents the first assessment that is carried out quickly and non-invasively, while the SOFA score is a more sensitive tool that provides more information and is much more accurate, but requires complementary studies and an advanced level of training.

Our data indicate that a qSOFA score of two points or a SOFA score of four points in patients transferred with high priority by ambulance to the ED represents a high probability of risk of short-term clinical deterioration (within 48 h) both in cases of infectious and non-infectious pathologies.

4.1. Limitations

Our study had several limitations. Firstly, the sample was chosen among patients transferred to the ED by EMSs during the study period. This assumes that

they were patients who had already been previously evaluated by a medical team, and a certain severity is assumed for them to be transferred to the hospital. To minimize bias, patients were selected at all hours of the day, every day of the week, over more than one consecutive year.

Secondly, two- and 30-day in-hospital mortality were determined as the main outcomes, with us being aware that this time window was very limited and deaths occurring outside the hospital being excluded. Two-day mortality is directly related to the primary cause that motivated the care, and 30-day mortality is a very reliable indicator of hospital care in the medium term. Our outcomes were in line with similar publications [34,35].

Finally, larger prospective studies, with a sufficient number of patients, are required to be able to know the exact diagnostic accuracy of the qSOFA and SOFA scores, especially in non-infectious pathologies.

5. Conclusions

In summary, the qSOFA score can serve as a first-line evaluation to detect high-risk patients both in infectious and non-infectious patients, and the SOFA score can be used as an advanced tool to confirm organ dysfunction.

Patients evaluated and evacuated with high-priority by the EMS to an ED can benefit from the routine use of qSOFA during the first evaluation and SOFA during their complete evaluation

Author Contributions: Conceptualization, F.M.-R., R.L.-I., and F.M.-R.; methodology, P.d.B.-I., J.L.M.-C., and A.M.-M.; software, C.D.-F.; formal analysis, R.L.-I., P.d.B.-I., and F.M.-R.; investigation, A.M.-M., B.P.-L., C.M.-M., and A.V.;

resources, C.M.-M., J.L.M.-C., and B.P.-L.; data curation, M.A.C.V.; writing—original draft preparation, R.L.-I.; writing—review and editing, F.M.-R visualization, M.A.C.V.; supervision, J.L.M.-C.; project administration, R.L.-I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Spain), grant number GRS 1678/A/18 and GRS 1903/A/19.

Acknowledgments: The authors thank the nursing and medical staff from ambulances and the Emergency Department of all hospitals, all of them belonging to the public health system of Castilla y León (SACYL), for their assistance with data collection.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results. Sponsor's role: none.

References

1. Siddiqui, S.; Chua, M.; Kumaresh, V.; Choo, R. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *J. Crit. Care* 2017, *41*, 191–193, doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.017.
2. Rahmatinejad, Z.; Tohidinezhad, F.; Reihani, H.; Rahmatinejad, F.; Pourmand, A.; Abu-Hanna, A.; Eslami, S. Prognostic utilization of models based on the APACHE II, APACHE IV, and SAPS II scores for predicting in-hospital mortality in emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2020, *38*, 1841–1846, doi:10.1016/j.ajem.2020.05.053.

3. Lambden, S.; Laterre, P.F.; Levy, M.M.; François, B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit. Care* 2019, 23, 1–9, doi:10.1186/s13054-019-2663-7.
4. Raith, E.P.; Udy, A.A.; Bailey, M.; McGloughlin, S.; MacIsaac, C.; Bellomo, R.; Pilcher, D.V.; (Core), F.T.A.A.N.Z.I.C.S. (Anzics) C.F.O.A.R.E. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017, 317, 290–300, doi:10.1001/jama.2016.20328.
5. Langlais, E.; Nessler, N.; Le Pabic, E.; Frasca, D.; Launey, Y.; Seguin, P. Does the clinical frailty score improve the accuracy of the SOFA score in predicting hospital mortality in elderly critically ill patients? A prospective observational study. *J. Crit. Care* 2018, 46, 67–72, doi:10.1016/j.jcrc.2018.04.012.
6. Serafim, R.; Gomes, J.A.; Salluh, J.; Póvoa, P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality. *Chest* 2018, 153, 646–655, doi:10.1016/j.chest.2017.12.015.
7. Seymour, C.W.; Liu, V.X.; Iwashyna, T.J.; Brunkhorst, F.M.; Rea, T.D.; Scherag, A.; Rubenfeld, G.; Kahn, J.M.; Shankar-Hari, M.; Singer, M.; et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 2016, 315, 762–774, doi:10.1001/jama.2016.0288.
8. Shankar-Hari, M.; Phillips, G.S.; Levy, M.L.; Seymour, C.W.; Liu, V.X.; Deutschman, C.S.; Angus, D.C.; Rubenfeld, G.D.; Singer, M.; Force, F.T.S.D.T.

- Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* 2016, 315, 775–787, doi:10.1001/jama.2016.0289.
9. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.C.; Shankar-Hari, M.M.; Annane, D.; Bauer, M.M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.D.J.; Coopersmith, C.C.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810, doi:10.1001/jama.2016.0287.
 10. De Grooth, H.J.H.; Geenen, I.I.; Girbes, A.R.J.A.; Vincent, J.-L.; Parienti, J.J.J.; Straaten, H.M.H.H.O.-V. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit. Care* 2017, 21, 1–9, doi:10.1186/s13054-017-1609-1.
 11. Klimpel, J.; Weidhase, L.; Bernhard, M.; Gries, A.; Petros, S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand. J. Trauma, Resusc. Emerg. Med.* 2019, 27, 98–6, doi:10.1186/s13049-019-0680-9.
 12. Khwannimit, B.; Bhurayanontachai, R.; Vattanavanit, V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J. Crit. Care* 2018, 44, 156–160, doi:10.1016/j.jcrc.2017.10.023.
 13. García-Gigorro, R.; La Fuente, I.S.-D.; Mateos, H.M.; Andrés-Esteban, E.M.; Sanchez-Izquierdo, J.A.; Montejo-González, J.C. Utility of SOFA and Δ -SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department. *Eur. J. Emerg. Med.* 2018, 25, 387–393, doi:10.1097/mej.0000000000000472.

14. Rahmatinejad, Z.; Reihani, H.; Tohidinezhad, F.; Rahmatinejad, F.; Peyravi, S.; Pourmand, A.; Abu-Hanna, A.; Eslami, S. Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2019, 37, 1237–1241, doi:10.1016/j.ajem.2018.09.011.
15. Askim, Åsa; Moser, F.; Gustad, L.T.; Stene, H.; Gundersen, M.; Åsvold, B.O.; Dale, J.; Bjørnsen, L.P.; Damås, J.K.; Solligård, E. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand. J. Trauma, Resusc. Emerg. Med.* 2017, 25, 1–9, doi:10.1186/s13049-017-0399-4.
16. Ortega, R.N.; Rosin, C.; Bingisser, R.; Nickel, C.H. Clinical Scores and Formal Triage for Screening of Sepsis and Adverse Outcomes on Arrival in an Emergency Department All-Comer Cohort. *J. Emerg. Med.* 2019, 57, 453–460.e2, doi:10.1016/j.jemermed.2019.06.036.
17. Zhang, Y.; Luo, H.; Wang, H.; Zheng, Z.; Ooi, O.C. Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *J. Card. Surg.* 2019, 35, 118–127, doi:10.1111/jocs.14331.
18. Singer, A.J.; Ng, J.; Thode, H.C.; Spiegel, R.; Weingart, S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without

- Suspected Infection. *Ann. Emerg. Med.* 2017, 69, 475–479, doi:10.1016/j.annemergmed.2016.10.007.
19. Prasad, A.; Thode, H.C.; Singer, A.J. Predictive value of quick SOFA and revised Baux scores in burn patients. *Burn.* 2020, 46, 347–351, doi:10.1016/j.burns.2019.03.006.
20. Falcão, A.L.E.; Barros, A.G.D.A.; Bezerra, A.A.M.; Ferreira, N.L.; Logato, C.M.; Silva, F.P.; Monte, A.B.F.O.D.; Tonella, R.M.; De Figueiredo, L.C.; Moreno, R.; et al. The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. *Ann. Intensiv. Care* 2019, 9, 1–10, doi:10.1186/s13613-019-0488-9.
21. Buhler, H.; Stanley, A.; Hobbs, B.; Kornelsen, J.; Lamont, S.; Kaus, R.; Grant, K.; Grzybowski, S. Standardised early warning scores in rural interfacility transfers: A pilot study into their potential as a decision-making aid. *Can. J. Rural. Med.* 2019, 24, 83–91, doi:10.4103/CJRM.CJRM_17_18.
22. Hung, S.-K.; Ng, C.-J.; Kuo, C.-F.; Goh, Z.N.L.; Huang, L.-H.; Li, C.-H.; Chan, Y.-L.; Weng, Y.-M.; Seak, J.C.-Y.; Seak, C.-J. Comparison of the Mortality in Emergency Department Sepsis Score, Modified Early Warning Score, Rapid Emergency Medicine Score and Rapid Acute Physiology Score for predicting the outcomes of adult splenic abscess patients in the emergency department. *PLOS ONE* 2017, 12, e0187495, doi:10.1371/journal.pone.0187495.
23. Jones, A.E.; Trzeciak, S.; Kline, J.A. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of

- hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 1649–1654, doi:10.1097/ccm.0b013e31819def97.
24. Raymond, N.J.; Nguyen, M.; Allmark, S.; Woods, L.; Peckler, B. Modified Sequential Organ Failure Assessment sepsis score in an emergency department setting: Retrospective assessment of prognostic value. *Emerg Med Australas.* 2019, 31, 339–346, doi: 10.1111/1742-6723.13154
25. Bossuyt, P.M.; Reitsma, J.B.; Bruns, D.E.; Gatsonis, C.A.; Glasziou, P.P.; Irwig, L.; Lijmer, J.G.; Moher, D.; Rennie, D.; de Vet, H.C.W.; et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015, 351, h5527, doi:10.1136/bmj.h5527
26. Falsetti, L.; Martino, M.; Zaccone, V.; Viticchi, G.; Raponi, A.; Moroncini, G.; Fioranelli, A.; Di Pentima, C.; Martini, A.; Nitti, C.; et al. SOFA and qSOFA usefulness for in-hospital death prediction of elderly patients admitted for suspected infection in internal medicine. *Infect.* 2020, 1–9, doi:10.1007/s15010-020-01494-5.
27. Safari, S.; Shojaee, M.; Rahmati, F.; Barartloo, A.; Hahshemi, B.; Forouzanfar, M.M.; Mohammadi, E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk. J. Emerg. Med.* 2016, 16, 146–150, doi:10.1016/j.tjem.2016.09.005.
28. Wang, J.-Y.; Chen, Y.-X.; Guo, S.-B.; Mei, X.; Yang, P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am. J. Emerg. Med.* 2016, 34, 1788–1793, doi:10.1016/j.ajem.2016.06.015.

29. Flaatten, H.; De Lange, D.W.; Morandi, A.; Andersen, F.H.; Artigas, A.; Bertolini, G.; Boumendil, A.; Cecconi, M.; Christensen, S.; Faraldi, L.; et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med.* 2017, *43*, 1820–1828.
30. Innocenti, F.; Tozzi, C.; Donnini, C.; De Villa, E.; Conti, A.; Zanobetti, M.; Pini, R. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern. Emerg. Med.* 2017, *13*, 405–412, doi:10.1007/s11739-017-1629-5.
31. Zhou, H.; Lan, T.; Guo, S. Stratified and prognostic value of admission lactate and severity scores in patients with community-acquired pneumonia in emergency department. *Med.* 2019, *98*, e17479, doi:10.1097/md.00000000000017479.
32. Martín-Rodríguez, F.; Castro-Villamor, M. Ángel; Vegas, C.D.P.; Martín-Conty, J.L.; Mayo-Iscar, A.; Benito, J.F.D.; Ibáñez, P.D.B.; Arnillas-Gómez, P.; Escudero-Cuadrillero, C.; López-Izquierdo, R. Analysis of the early warning score to detect critical or high-risk patients in the prehospital setting. *Intern. Emerg. Med.* 2019, *14*, 581–589, doi:10.1007/s11739-019-02026-2.
33. Probst, M.A.; Gibson, T.; Weiss, R.E.; Yagapen, A.N.; Malveau, S.E.; Adler, D.H.; Bastani, A.; Baugh, C.W.; Caterino, J.M.; Clark, C.L.; et al. Risk Stratification of Older Adults Who Present to the Emergency Department With Syncope: The FAINT Score. *Ann. Emerg. Med.* 2020, *75*, 147–158, doi:10.1016/j.annemergmed.2019.08.429.

34. Gaini, S.; Relster, M.M.; Pedersen, C.; Johansen, I.S. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2018, 78, 1–7, doi:10.1016/j.ijid.2018.09.020.
35. Guirgis, F.W.; Brakenridge, S.; Sutchu, S.; Khadpe, J.D.; Robinson, T.; Westenbarger, R.; Topp, S.T.; Kalynych, C.J.; Reynolds, J.; Dodani, S.; et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016, 81, 525–532, doi:10.1097/ta.0000000000001135.

5.3.- Artículo 3: Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor early mortality

Am J Emerg Med. 2019;37: 1627-1632.

doi: 10.1016/j.ajem.2018.11.028. PMID: 30471934.

Francisco Martín-Rodríguez¹ Raúl López-Izquierdo², Miguel A Castro Villamor³, Iratxe Moro Mangas⁴, Pablo Del Brío Ibáñez ⁵, Juan F Delgado Benito ⁶, José L Martín Conty ⁷, Jesús Álvarez Manzanares ⁸, Agustín Mayo-Iscar ⁹, Carlos Del Pozo Vegas⁴

Affiliations

1. Advanced Clinical Simulation Center, Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Avda. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain; Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support, SACYL, Castilla y León, Spain. Electronic address: fmartin@saludcastillayleon.es.
2. Emergency Department, Rio Hortega University Hospital of Valladolid, SACYL, Spain. Electronic address: rlopeziz@saludcastillayleon.es.
3. Advanced Clinical Simulation Center, Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Avda. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain.
4. Emergency Department, Valladolid University Clinic, SACYL, Spain.
5. Emergency Department, Rio Hortega University Hospital of Valladolid, SACYL, Spain.
6. Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support, SACYL, Castilla y León, Spain.
7. Faculty of Occupational Therapy, Speech Therapy and Nursing, University of Castilla la Mancha, Talavera de la Reina, Toledo, Spain.
8. Emergency Department, Hospital Santa Bárbara, Soria, SACYL, Spain.
9. Department of Statistics and Operative Research, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Spain.

Abstract

Background: Prehospital Emergency Medical Services must attend to patients with complex physiopathological situations with little data and in the shortest possible time. The objective of this work was to study lactic acid values and their usefulness in the prehospital setting to help in clinical decision-making.

Study design: We conducted a longitudinal prospective, observational study on patients over 18 years of age who, after being evaluated by the Advanced Life Support Unit, were taken to the hospital between April and June 2018. We analyzed demographic variables, prehospital lactic acid values and early mortality (less than 30 days). The area under the curve of the receiver operating characteristic was calculated for the prehospital value of lactic acid.

Results: A total of 279 patients were included in our study. The median age was 68 years (interquartile range: 54-80 years). Overall 30-day mortality was 9% (25 patients). The area under the curve for lactic acid to predict overall mortality at 30 days of care was 0.82 (95% CI: 0.76-0.89). The lactate value with the best sensitivity and specificity overall was 4.25 mmol/L with a sensitivity of 84% (95% CI: 65.3-93.6) and specificity of 70% (95% CI: 65.0-76.1).

Conclusions: The level of lactic acid can be a complementary tool in the field of prehospital emergencies that will guide us early in the detection of critical patients.

Keywords

Lactate, point-of-care testing, prehospital care, prognosis, early mortality

1. Introduction

Prehospital Emergency Medical Services (PhEMS) regularly face critical patients with complex pathophysiological contexts, a high comorbidity and life-threatening situations that require fast and adequate management. However, the early identification of high-risk patients that require specific therapeutic maneuvers or that require close monitoring is not always obvious to the staff of the PhEMS [1].

Diagnostic uncertainty, different levels of experience or the distance to the closest center of care directly influence the clinical decision-making, where point-of-care testing (POCT) reduces the window from the beginning of symptoms to basic analytical certainty of the results [2]. An example of POCT is the determination of capillary glucose, which for years represented an infrequent act but nowadays has extended to the usual medical practice.

Normal amounts of lactic acid are considered to be serum concentrations lower than 2 mmol/L [3-5]. Above this value, tachypnea begins to appear, tachycardia, alteration of mental state, and above 4 mmol/L [6-7], consensus defines a serious situation. Therefore, lactic acid is an early indicator of severity correlating with the severity of the pathology, and predicting mortality and admission to independent critical care [8].

The prognosis of patients in a critical situation is directly related to the time until adequate and timely care is received. In our setting, PhEMS have developed procedures to handle these situations in an optimal way and transfer the patient to the most appropriate center according to their pathology. Nevertheless, in some patients, discerning their true severity -or their prognosis- may prove challenging. This uncertainty influences professionals when deciding on more aggressive stabilization maneuvers, and ultimately, maneuvers that could reduce morbidity and mortality in critically ill patients. Lactic acid has been used as a predictor of early mortality and detection of critically ill patients in very specific situations such as sepsis screening [9], in polytraumatized patients in whom lactic acid levels correlate with admission to intensive care units [10], and in situations of cardiac arrest, where

lactic acid clearance is related to short-term prognosis [11]. However, lactate is not used as a routine test.

PhEMS should use this parameter that is easy to obtain, cheap and safe. However, we have not identified any study that evaluates how the routine use of lactic acid levels can improve decision-making in the care for critical patients and time-dependent pathologies.

The main objective of this work was to assess the prognostic value of lactic acid in prehospital emergencies and to identify which lactic acid levels have the highest prognostic value with the goal of facilitating decision-making in situations of diagnostic and prognostic uncertainty.

2. Methods

2.1. Study design

We conducted a longitudinal prospective, observational study in patients above 18 years of age who were treated by the advanced life support unit (ALSU) in the city of Valladolid and transferred to the two public hospitals: Río Hortega University Hospital and University Clinical Hospital of Valladolid between April and June 2018. The study was conducted in the city of Valladolid (Spain). The PhEMS provides coverage in the metropolitan area to a population of 449,834 inhabitants, distributed

over 7,210 km², with three ALSU, integrated by two paramedics, an emergency nurse and a medical doctor.

The gateway to PhEMS is through the telephone number 1-1-2, operating 24 hours a day, 365 days a year. The call is answered by a non-health technician. If the reason for the call is to request medical attention, once the possible data of affiliation and location have been gathered as accurately as possible, the call is immediately transferred to an emergency medical doctor. He or she determines the seriousness of the situation and sends the most appropriate response for that medical emergency.

Participants in the study are treated and transferred by the ALSU to the two public reference hospitals in the city: Río Hortega University Hospital and the University Clinic of Valladolid. Both hospitals have a broad surgical capacity and intensive care unit (ICU), where the door of entry for patients is the Emergency Department (ED).

2.2. Selection of participants

The criteria for including a patient in the study were having been taken by ALSU to the reference hospital, having had as a result of their pathological process a necessary venous line and having signed informed consent (the patient or a relative or legal guardian), and not meeting any exclusion criteria, which were: age under 18

years, cardiorespiratory arrest or death prior to the arrival to the hospital, pregnancy, psychiatric pathology, diagnosis of end-stage disease (in treatment by palliative care units), time of arrival of ALSU greater than 45 minutes, transfer by other transport vectors or discharge *in situ*.

2.3. Collection of the parameters

At the time of assistance, demographic variables and time spent during assistance were recorded, as well as the baseline value of venous lactic acid [9, 12-13]. We determined blood lactate levels in samples obtained from the venous line. The measuring device we used was Accutrend Plus meter (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), with a measurement range of 0.8-21.7 mmol/L. The entire procedure was performed by the emergency nurse of each ALSU, and consisted of three phases: first, the instrument is turned on and the test strip is inserted; second, the blood drop is deposited (15-40 μ L) on the test strip; and third, the lid is closed and a result is obtained within 60 seconds. Between taking the blood and placing the sample in the device, no more than 1 minute should pass.

All patients included in the study were followed for 30 days.

The research team conducted subsequent follow-up by consulting the clinical history of the event. The patients were classified in relation to their final diagnosis according

to the following diagnostic groups: cardiovascular, neurological, respiratory, trauma and injuries by external agents and other types of pathology (digestive, endocrine, infectious, genitourinary, etc.). The main outcome variable was mortality from any cause at 30 days of care by the ALSU. In addition, the rest of the variables were collected from the clinical history: destination of the patient, requests for complementary tests, visits by medical specialists and days of admission.

2.4. Statistical analysis

All data were collected and organized in a database designed for that purpose with double data entry to reduce input errors. Prior to applying statistical tests, we cleaned the database by means of logical tests, range tests (for the detection of extreme values) and for data consistency. Subsequently, we checked for the presence and distribution of unknown values ("missing") in all variables.

All data have been collected and organized in a database designed for this purpose in the Microsoft Excel program (version 14.4.0), which after being cleaned was exported to SPSS 20.0 (SPSS Inc®, Chicago Ill, USA.).

Continuous quantitative variables are described with median and interquartile range (IQR). The qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (%). To compare group, in quantitative variables whose distribution showed no

evidence of differing from a normal distribution, Student's t-test was used, otherwise the Mann-Whitney U-test. To compare percentages, the Chi-square test was used for 2x2 contingency tables or, in case of low frequency observed in some cells of the corresponding table, Fisher's exact test.

To evaluate the capacity of lactate to predict 30-day mortality, globally and for each of the groups analyzed, we estimated the sensitivity and specificity of the prognostic tests defined by different cut-off points in the range of observed values for the aforementioned variable. With these estimations, the corresponding ROC curve was obtained and the area under the curve (AUC) was calculated.

The level of lactic acid with best predictive capacity was established according to the Youden index. In addition to the calculated cut-off point, the prognostic test was also performed for cut-off points of 2 and 5 mmol/L. We calculated sensitivity and specificity, the positive and negative predictive values and the positive and negative likelihood ratios. P values below 0.05 were considered statistically significant.

2.5. External funding

This research was not funded by external funding sources.

Agustin Mayo-Iscar have been partially supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, grant MTM2017-86061-C2-1-P, and by Consejería de

Educación de la Junta de Castilla y León and FEDER, grant VA005P17 and VA002G18.

2.6. Ethical Statement

The study was approved on 9 March 2018, by the Clinical Research Ethics Committee at the Río Hortega University Hospital, and the University Clinic Valladolid (Spain), with registration codes #PI 18-010 & #PI 18-895.

All participants had to provide informed consent. At the time of the initial assistance, the attending physician told the patient of the study. If the patient consented to participate, they were given an informed consent sheet. If the patient was not able to understand the document due to their condition, a relative (or legal guardian) was informed, if possible.

The study was carried out with the highest safety standards, protecting the physical integrity and confidentiality of the participants, complying with national and international regulations for the study in human subjects included in the Declaration of Helsinki (DoH).

3. Results

A total of 279 patients were included in our study: 172 (61.6%) males and 107 (38.4%) females. The median age was 68 years (25th-75th percentile: 54-80 years).

The median age of the males was 65 years (25th-75th percentile: 53-79 years) and of the women 73 years (25th-75th percentile: 56-83 years) without statistically significant differences. The 30-day overall mortality was 25 patients (9%).

The main causes of the request for assistance were processes of medical origin in 239 cases (85.7%).

Of the total number of patients analyzed, 121 (43.1%) were diagnosed with processes of cardiovascular origin, followed by neurological problems (21.9%), trauma (deliberate self-harm is classified under overdose or injury as appropriate) and external agents (14.3%), respiratory processes (11.1%), and others (9.3%) (Table 1).

The admission rate was 67% (185 patients) with a median of 3 days of admission (25th-75th percentile: 0-7 days), and a discharge rate in the Emergency Department (ED) of 33% (92 patients) (Table 1). In 187 cases (67%), it was necessary to consult with specialists. In 106 of them (38%), in addition to the standard complementary tests (basic blood tests, electrocardiogram and chest X-ray), it was necessary to perform computerized axial tomography tests and/or ultrasound studies and in 46 of them (16.5%), surgical procedures or other interventions were required.

The median level of lactic acid for all patients was 3.4 mmol/L (25th-75th percentile: 2.4-4.8 mmol/L). The levels of lactic acid were higher in the group of deceased patients, with a median of 5.3 mmol/L (25th-75th percentile: 4.3-7.9 mmol/L) versus a median of 3.2 mmol/L (25th-75th percentile: 2.3-4.4 mmol/L) in surviving patients. This difference was statistically significant ($p < 0.001$) (Table 2).

The AUC of lactic acid to predict overall mortality at 30 days of care was 0.82 (95% CI: 0.76-0.89) (Figure 1). Figure 1 shows the AUC of the different diagnostic groups, reaching statistical significance in the AUC that corresponds to cardiovascular pathology. The lactate value with highest global sensitivity and specificity was 4.25 mmol/L with a sensitivity of 84% (95% CI: 65.3-93.6) and specificity of 70% (95% CI: 65.0-76.1) (Table 3).

4. Discussion

Our data indicate that lactic acid values had a very high capacity to predict early mortality among patients included in the study. Higher lactic acid values corresponded to an increased mortality of patients.

Using lactic acid as an additional parameter can help us identify those patients with life-threatening conditions who should receive early attention. Vital signs routinely collected sometimes do not reflect the state of severity of patients and sometimes

only change when the patient's condition is already extremely serious. This justifies the search for new parameters that can guide us towards early action, more so, when certain time-dependent diseases require rapid intervention. However, certain pathologies have a subtle presentation that is difficult to evaluate [8, 14]. A delayed identification of the critical pathology of the patient directly impacts the health system, increasing diagnostic procedures and surgical techniques, hospitalizations, stays in intensive care units or unexpected deaths [15].

The early identification of high-risk patients is a priority objective for PhEMS. From the 70s to the present, special interest has focused on finding a biomarker that can guide clinical decision-making. Lactic acid seems ideal as it has been widely demonstrated that the levels of lactic acid and its clearance represent a reliable indicator for severity and prognosis [16-18].

Lactic acid measurement can be compelling as an additional routine test for informing the clinical decision about the transfer to the hospital in the ALSU [3]. Other clear indications are in suspected infection, since lactic acid levels between 3.2-3.8 mmol/L [7-8, 15] are correlated with a higher incidence of sepsis, or in cases of major trauma [10, 14] or patients with cardiorespiratory arrest [11]. However, we believe that patients with nonspecific symptoms and without evident severity criteria would

benefit most from this test, because it can guide the emergency team. In the prehospital setting, the levels of lactic acid can inform treatment, but no corrective measures can be taken other than those standardized in the advanced life support protocol depending on the circumstances of each patient. Having this information in the prehospital setting means having a tool supporting decision-making. In contrast, at the time of hospital transfer, lactic acid levels can help establish the possible seriousness of the patient's condition, so we think that they should be used routinely as a fundamental biomarker.

The ease with which a lactic acid measurement can be obtained nowadays both at the patient's collection point and on arrival at an emergency triage makes it the ideal parameter to help the initial assessment of these patients [19-20].

The level of lactic acid that offers us greatest sensitivity and specificity is approximately 4 mmol/L [18, 21-23], a figure that can be taken as a reference to identify the most severe patients with greater sensitivity and specificity. Surviving patients always had values below 4 mmol/L, whereas those deceased exhibited values above [16, 24-25]. Figures below 2 mmol/L exclude with great reliability the mortality of the patients referred to the hospital, presenting a sensitivity of 100% and a negative predictive value of 100%.

Analyzing by pathologies, we observed that lactate values in cardiovascular pathologies maintain the prognostic capacity, while the rest of the diagnostic models did not reach statistical significance, although the AUC remained very high. We speculate that this is probably due to the low number of patients who died in the subgroups, which will have to be confirmed in larger studies.

Comparing the data from our study with similar studies, we found the rates of early mortality are similar [21, 24]. In our study, the most efficient cut-off point between sensitivity and specificity was 4.25 mmol/L, approaching data obtained in studies on trigger values of lactic acid in sepsis of 4 mmol/L [26-27], presenting our study a prediction capacity superior to that of other studies [16, 18, 25].

5. Limitations

The sample size was sufficient to obtain results overall, but not to obtain statistically significant results by study subgroups according to pathologies.

One problem that we identified during study design was the lack of specific training of PhEMS professionals for the measurement of lactic acid. This motivated us to carry out a specific training including all professionals participating in the study.

6. Conclusion

Our results show that the level of lactic acid can be the ideal complement to routine tests at prehospital level that can guide us early in the detection of critical patients.

Adding the measurement of venous lactic acid to the prehospital assessment of the critical patient can help determine the prognosis both in the short and long term (more than 30 days) with the goal of improving prehospital therapeutic measures, patient transfers and the initial measures taken in the hospital emergency department.

Acknowledgment

We would like to express our gratitude for the collaboration of professionals from the Valladolid Advanced Life Support Units I, II and III of the Sanitary Emergency Management of the Spanish province Castilla y León, as without their help the field work for this study would not have been possible. We also thank Juliane Chaccour for language services.

References

1. Sion J, Jaechol Y, Jae BL, Youngho J, Taeoh J, Boyoung P. Predictive value of the National Early Warning Score–Lactate for mortality and the need for critical

care among general emergency department patients. *Journal of Critical Care*.

2016; 36: p. 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.016>.

2. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J,

Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine

(EBLM) – does it leverage any advantage in clinical decision making? *Critical*

Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2017; 54(7-8): p. 471-94.

<https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1399336>.

3. Park YJ, Kim DH, Kim SC, Kim TY, Kang C, Lee SH, et al. Serum lactate upon

emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in

an unselected population. *PLoS One*. 2018; 13(1): p. e0190519.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190519>

4. van den Nouland DPA, Brouwers MCGJ, Stassen PM. Prognostic value of

plasma lactate levels in a retrospective cohort presenting at a university

hospital emergency department. *BMJ Open*. 2017; 7(1): p. e011450.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011450>

5. Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Jeon K, Suh GY, Choe E, et al. Comprehensive

Interpretation of Central Venous Oxygen Saturation and Blood Lactate Levels

During Resuscitation of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock in the

Emergency Department. Shock. 2016; 45(1): p. 4-9.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000466>

6. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. Mayo Clin Proc. 2013; 88(10): p. 1127-40. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012>

7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3): p. 304-77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

8. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 2017; 376(23): p. 2235-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>.

9. Léguillier T, Jouffroy R, Boisson M, Boussaroque A, Chenevier-Gobeaux C, Chaabouni T, et al. Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. Clinical Biochemistry. 2018; 55: p. 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.006>.

10. Lewis CT, Naumann DN, Crombie N, Midwinter MJ. Prehospital point-of-care lactate following trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;
11. Lee D, Cho I, Lee S, Min Y, Min J, Kim S. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2015; 88: p. 143-9.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.005>.
12. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2015; 33(2): p. 167-72.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.003>.
13. Cao J, Edwards R, Chairez J, Devaraj S. Validation of capillary blood analysis and capillary testing mode on the epoc Point of Care system. *Practical Laboratory Medicine.* 2017; 9: p. 24-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2017.07.003>.
14. Brown JB, Lerner EB, Sperry JL, Billiar TR, Peitzman AB, Guyette FX. Prehospital lactate improves accuracy of prehospital criteria for designating trauma

activation level. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016; 81(3): p. 445-

52. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000001085>.

15. Walchok JG, Pirralo RG, Furmanek D, Lutz M, Shope C, Giles B, et al.

Paramedic- Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A
Stepwise Approach. *Prehospital Emergency Care*. 2017; 21(3): p. 291-300.

<http://dx.doi.org/10.1080/10903127.2016.1254694>.

16. Williams TA, Martin R, Celenza A, Bremner A, Fatovich D, Krause J, et al.

Use of serum lactate levels to predict survival for patients with out-of-hospital
cardiac arrest: A cohort study. *Emergency Medicine Australasia*. 2016; 28(2):

p. 171-8. <http://dx.doi.org/10.1111/1742-6723.12560>.

17. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of

all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis.

Critical Care Medicine. 2014; 42(9): p. 2118-25.

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000405>.

18. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, Hu PF, Mackenzie CF, Scalea TM, et

al. Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *American*

Journal of Emergency Medicine. 2018;

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.012>.

19. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, Meyers K, Perez K, Thode HC, et al. Early Point-of-Care Testing at Triage Reduces Care Time in Stable Adult Emergency Department Patients. *Journal of Emergency Medicine*. 2018; 55(2): p. 172-78.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.04.061>.
20. Fukumoto Y, Inoue Y, Takeuchi Y, Hoshino T, Nakamura Y, Ishikawa K, et al. Utility of blood lactate level in triage. *Acute Medicine & Surgery*. 2016; 3(2): p. 101-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/ams2.130>.
21. Zhang Z, Xu X. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2014; 42(9): p. 2118-25.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000405>.
22. Cheung R, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF. Prognostic Utility of Initial Lactate in Patients With Acute Drug Overdose: A Validation Cohort. *Annals of Emergency Medicine*. 2018; 76(1): p. 16-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.02.022>.
23. Baxter J, Cranfield KR, Clark G, Harris T, Bloom B, Gray AJ. Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A

systematic review. *Journal of Trauma and Acute Surgery*. 2016; 81(3): p. 555-66.

<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000001156>.

24. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Critical Care (London)*. 2008; 12(6): p. R160-R160. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7159>.

25. St John AE, McCoy AM, Moyes AG, Guyette FX, Bulger EM, Sayre MR. Prehospital Lactate Predicts Need for Resuscitative Care in Non-hypotensive Trauma Patients. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2018; 19(2): p. 224-31. <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2017.10.34674>.

26. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Academic Emergency Medicine*. 2014; 21(8): p. 853-7. <http://dx.doi.org/10.1111/acem.12444>.

27. Boland LL, Hokanson JS, Fernstrom KM, Kinzy TG, Lick CJ, Satterlee PA, et al. Prehospital Lactate Measurement by Emergency Medical Services in Patients

Meeting Sepsis Criteria. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2016;

17(5): p. 648-55. <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2016.6.30233>.

Tables

Table 1. General patient characteristics. Death statistics refer to early mortality rates.

| | Total | Survivors | Non-survivors | P-value |
|---|------------|------------|---------------|---------|
| Number [n (%)] | 279 (100) | 254 (91) | 25 (9) | |
| Age (years old) [Median (25th–75th percentile)] | 68 (54-80) | 66 (53-80) | 80 (70-86) | 0.001 |
| Gender | | | | |
| Male [n (%)] | 172 (61.6) | 154 (89.5) | 18 (10.5) | |
| Female [n (%)] | 107 (38.4) | 100 (93.5) | 7 (6.5) | 0.265 |
| Isochronous (minutes) [Median (25th–75th percentile)] | | | | |
| Arrival time | 10 (8-13) | 10 (8-13) | 10 (8-13) | 0.603 |
| Support time | 30 (25-36) | 30 (24-35) | 34 (25-39) | 0.200 |
| Transfer time | 9 (6-13) | 9 (6-13) | 9 (7-18) | 0.223 |
| Prehospital diagnostic [n (%)] | | | | |
| Cardiac pathology | 121(43.1) | 109 (90.1) | 12 (9.9) | |
| Neurological pathology | 61 (21.9) | 55 (90.2) | 6 (9.8) | |
| Respiratory pathology | 31 (11.1) | 28 (90.3) | 3 (9.7) | |
| Injuries and external agents | 40 (14.3) | 38 (95) | 2 (5) | |
| Other pathology | 26 (9.3) | 24 (92.3) | 2 (7.7) | 0.905 |
| Hospital department [n (%)] | | | | |
| ED/hospitalization | 221 (79.2) | 212 (95.9) | 9 (4.1) | |
| ICU | 58 (20.8) | 42 (72.4) | 16 (27.6) | <0.001 |
| Lactate ≥ 2 mmol/L [n (%)] | | | | |
| Yes | 239 (85.7) | 214 (89.5) | 25 (10.5) | |
| Not | 40 (14.3) | 40 (100) | 0 (0) | 0.0032 |
| Lactate ≥ 4.25 mmol/L [n (%)] | | | | |
| Yes | 95 (34.1) | 74 (77.9) | 21 (22.1) | |
| Not | 184 (65.9) | 180 (97.8) | 4 (2.2) | <0.001 |
| Lactate ≥ 5 mmol/L [n (%)] | | | | |
| Yes | 58 (20.8) | 43 (74.1) | 15 (25.9) | |
| Not | 221 (79.2) | 211 (95.5) | 10 (4.5) | <0.001 |

ED: Emergency Department; ICU: Intensive Care Unit;

Table 2. Distribution of lactic acid values. Death statistics refer to early mortality rates.

| | Total | Survivors | Non-survivors | P-value |
|---|---------------|---------------|------------------|---------|
| Total (mmol/L) [Median (25th–75th percentile)] | 3.4 (2.4-4.8) | 3.2 (2.3-4.4) | 5.3 (4.3-7.9) | 0.001 |
| Gender (mmol/L) [Median (25th–75th percentile)] | | | | |
| Male | 3.7 (2.4-4.8) | 3.3 (2.3-4.5) | 5.5 (4.7-7.7) | 0.001 |
| Female | 3.2 (2.4-4.4) | 3.1 (2.3-4.3) | 4.4 (4.3-9.8) | 0.003 |
| Prehospital diagnostic (mmol/L) [Median (25th–75th percentile)] | | | | |
| Cardiac pathology | 3.2 (2.3-4.3) | 3 (2.2-4.1) | 5.2 (4.3-8.1) | <0.001 |
| Neurological pathology | 3.9 (2.6-5.7) | 3.5 (2.5-4.8) | 5.9 (4.5-9.8) | 0.019 |
| Respiratory pathology | 2.9 (2.1-4.1) | 2.7 (2.1-3.8) | 4.9 (4.1-5.1) | 0.024 |
| Injuries and external agents | 3.8 (3.2-5.1) | 3.8 (3.1-4.8) | 11.8 (6.9-16.7)* | 0.005 |
| Other pathology | 3.4 (1.6-5.2) | 3.1 (1.6-5.1) | 5.3 (3.8-6.9)* | 0.302 |
| Hospital department [Median (25th–75th percentile)] | | | | |
| ED/hospitalization | 3.3 (2.4-5.6) | 3.2 (2.4-4.4) | 4.9 (4.3-5.7) | 0.002 |
| ICU | 3.9 (2.4-5.6) | 3.1 (2.2-4.3) | 6.9 (4.3-9.6) | <0.001 |
| Hospitalización (mmol/L) [Median (25th–75th percentile)] | | | | |
| 1 day or less | 3.8 (2.5-4.8) | 3.5 (2.4-4.3) | 5.1 (4.3-7.5) | 0.001 |
| 2-10 days | 3.1 (2.4-4.8) | 3 (2.3-4.5) | 6.9 (4.3-13.9) | 0.005 |
| > 11 days | 3.7 (2.3-5.4) | 3.2 (2.1-4.5) | 6.1 (4.7-9.5) | 0.005 |

ED: Emergency Department; ICU: Intensive Care Unit

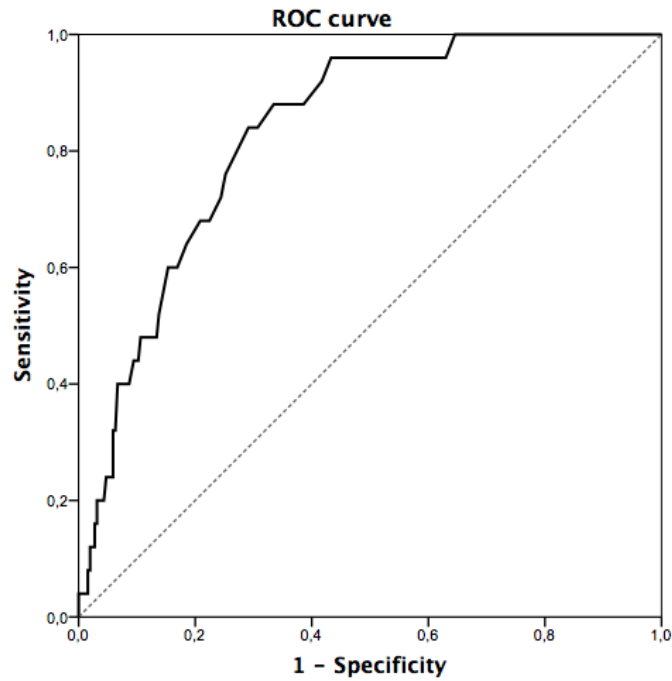
* These statistical summaries have been calculated with only two observations

Table 3. Sensitivity and specificity analysis and predictive values for each of the cut-off points of lactic acid according to early mortality.

| | <i>Se</i> [95% CI] | <i>Sp</i> [95% CI] | <i>PPV</i> [95% CI] | <i>NPV</i> [95% CI] | <i>LR (+)</i> [95% CI] | <i>LR (-)</i> [95% CI] |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Lactate \geq 2 mmol/L | 100 (86.7-100) | 15.7 (11.8-20.7) | 10.5 (7.2-15.0) | 100 (91.2-100) | 1.19 (1.13-1.25) | 0 0 |
| Lactate \geq 4.25 mmol/L | 84.0 (65.3-93.6) | 70.9 (65.0-76.1) | 22.1 (14.9-31.4) | 97.8 (94.5-99.2) | 2.88 (2.23-3.73) | 0.23 (0.09-0.56) |
| Lactate \geq 5 mmol/L | 60.0 (40.7-76.6) | 83.1 (78-87.2) | 25.9 (16.3-38.4) | 95.5 (91.9-97.5) | 3.54 (2.33-5.40) | 0.48 (0.29-0.79) |

CI: confidence interval; Se: Sensitivity; Sp: Specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR: Likelihood ratio

Figure 1. General area under the curve and for pathology, depending on lactic acid values and early mortality.



| Pathology | AUC [95% CI] | Confidence interval (95 %) | | P-value |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------|-------------|---------|
| | | Lower limit | Upper limit | |
| Total | 0.823 | 0.765 | 0.899 | < 0.001 |
| Cardiac | 0.860 | 0.762 | 0.958 | < 0.001 |
| Neurological | 0.786 | 0.645 | 0.928 | 0.221 |
| Respiratory | 0.893 | 0.774 | 1.000 | 0.272 |
| Injuries and external agents | 0.980 | 0.934 | 1.000 | 0.241 |
| Other pathology | 0.750 | 0.477 | 1.000 | 0.248 |

5.4.- Artículo 4: Valor predictivo del preNEWS2-L (Pre-hospital National Early Warning Score 2 Lactate) para la detección de la mortalidad precoz en el ámbito prehospitalario

Emergencias. 2019;31: 173-179.

PMID: 31210449.

Francisco Martín-Rodríguez F¹, Raúl López-Izquierdo², Carlos Del Pozo Vegas³, Juan Francisco Delgado Benito⁴, Pablo Del Brío Ibáñez⁵, Iratxe Moro Mangas³, José Luis Martín Conty⁶, Miguel Ángel Castro Villamor⁷

1. Unidad Móvil de Emergencias, Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León (SACYL), España. Centro de Simulación Clínica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
2. Centro de Simulación Clínica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (SACYL), Valladolid, España.
3. Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (SACYL), Valladolid, España.
4. Móvil de Emergencias, Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León (SACYL), España.
5. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (SACYL), Valladolid, España.
6. Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería, Universidad de Castilla-La Mancha, España.
7. Centro de Simulación Clínica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la capacidad de la escala preNEWS2-L (prehospital National Early Warning Score 2 lactate) para predecir la mortalidad precoz (antes de 48 horas) desde el evento índice. Además, exploramos el rendimiento de la nueva escala para la mortalidad a 7 y 30 días por cualquier causa.

Método. Estudio observacional prospectivo longitudinal, sobre aquellos pacientes que son atendidos por Unidades Móviles de Emergencias (UME) y trasladados a los Servicios de Urgencias (SU) de su hospital de referencia. Se recogieron variables demográficas, fisiológicas, clínicas, analíticas y de diagnóstico principal. La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa antes de los dos días.

Resultados. Desde el 1 de abril al 30 de septiembre de 2018 un total de 707 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. La mortalidad precoz tras el evento índice antes de las primeras 48 horas fue de 37 pacientes (5,2 %). La escala preNEWS2-L obtuvo un área bajo la curva (ABC) de 0,91 (IC95% 0,83-0,96), 0,86 (IC 95% 0,79-0,92) y 0,82 (IC 95% 0,76-0,87) para la mortalidad a 2, 7 y 30 días respectivamente, comprobándose como su capacidad de valorar la mortalidad desciende prácticamente un 10% entre el ABC a los dos días y el ABC a los 30 días.

Conclusiones. La escala generada, denominada pre-NEWS2-L puede ser considerada una herramienta pronóstica muy útil para ser usada en el medio prehospitalario, por facilidad de manejo, rápida obtención y capacidad de predicción.

Palabras clave

Escalas de alerta temprana; Ácido láctico; cuidados prehospitalarios; pronóstico; mortalidad precoz

ABSTRACT

Objective. To assess the ability of the preNEWS2-L (prehospital National Early Warning Score lactate) scale to predict early mortality (before 48 hours) from the index event. In addition, we explored the performance of the new scale for 7 and 30-day mortality from any cause.

Method. Longitudinal prospective observational study, on those patients who are attended by Advanced Life Support Units (ALSU) and transferred to the Emergency Department (ED) of their referral hospital. Demographic, physiological, clinical, analytical, main diagnosis variables were collected. The main outcome variable was mortality from any cause before two days.

Results. From April 1 to September 30, 2018 a total of 707 patients were included in our study. Early mortality after the index event before the first 48 hours was 37 patients (5.2%). The preNEWS2-L scale obtained an AUC of 0.91 (95% CI 0.83-0.96), 0.86 (95% CI 0.79-0.92) and 0.82 (95% CI 0.76-0.87) for mortality at 2, 7 and 30 days respectively, proving how their ability to assess mortality drops by almost 10% between the AUC at two days and the ABC at 30 days.

Conclusions. The score generated, called pre-NEWS2-L can be considered a very useful prognostic tool to be used in the prehospital scope, for ease of handling, rapid acquisition and predictability.

Keywords

Early warning score; Lactate; prehospital care, prognosis, early mortality

INTRODUCCIÓN

La detección precoz de las enfermedades tiempo-dependientes supone actualmente una prioridad de los Sistemas de Salud. En este contexto, en el que el tiempo es fundamental para el pronóstico del paciente, en los últimos años han sido desarrolladas una serie de escalas de alerta temprana. Estas herramientas son capaces de identificar señales sutiles de deterioro incluso horas antes de que se produzca un evento adverso grave. De esta manera podemos anticiparnos y detectar precozmente la gravedad del paciente, lo que supone una mejora en su atención y en la monitorización del paciente potencialmente grave. Estas escalas pueden orientar de forma precoz las actuaciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas, pudiendo evitar el retraso en la valoración del mismo, lo que incidirá positivamente en el pronóstico de estos pacientes¹⁻⁴.

De todas ellas la Nacional Early Warning Score 2 (NEWS2) es actualmente la escala en uso más admitida y validada para el contexto prehospitalario⁵⁻⁶. La NEWS2 es capaz de detectar pacientes sensibles de alto riesgo con situaciones fisiopatológicas

potencialmente complejas y cambiantes, en donde tener conciencia de la situación clínica del paciente es el primer paso de la evaluación y estabilización oportuna⁷⁻⁸.

Otra herramienta que puede ayudar a reducir la incertidumbre diagnóstica, son los dispositivos portátiles de analítica, disminuyendo la ventana temporal desde que comienzan los síntomas hasta que se tiene certeza analítica básica de los resultados, representando el ácido láctico un valor fácil de obtener, barato y de alta fiabilidad⁹⁻¹¹. Este parámetro es un indicador muy fiable del metabolismo anaeróbico como un marcador de hipoperfusión tisular, empleado en múltiples contextos en el ámbito prehospitalario: triaje, trauma, shock, sepsis, reanimaciones, crisis convulsivas, intoxicaciones¹²⁻¹⁶, etc.

Los Servicios de Emergencias Médicos Prehospitalarios (SEMP) deben ser capaces de discriminar pacientes de alto riesgo, y por definición, con mal pronóstico. Pacientes en muchos casos con una alta comorbilidad y pluripatología, con signos y síntomas inespecíficos, en definitiva, situaciones complejas en donde es preciso tomar decisiones clínicas con medios diagnósticos limitados.

Ninguna escala de alerta temprana o parámetro analítico puede sustituir una correcta evaluación clínica y estructurada pero creemos que el uso de las mismas puede orientar en gran medida en la práctica clínica a los profesionales del SEMP. El uso conjunto de la escala NEWS y el ácido láctico denominado NEWS-L ha sido valorada en el ámbito de las urgencias hospitalarias¹⁷ pero nunca a nivel de las emergencias prehospitalarias, por ello nos planteamos investigar si el uso conjunto de la escala NEWS2 junto el ácido láctico de forma prehospitalaria, escala

denominada prehospital National Early Warning Score lactate (preNEWS2-L), puede orientar en la toma de decisiones a los profesionales de los SEMP.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de la escala preNEWS2-L para predecir la mortalidad precoz (antes de 48 horas) desde el evento índice. Además, exploramos el rendimiento de la nueva escala para la mortalidad a 7 y 30 días por cualquier causa desde el evento índice.

MÉTODO

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo longitudinal, sobre aquellos pacientes que son atendidos por Unidades Móviles de Emergencias (UME) en la ciudad de Valladolid y trasladados a los Servicios de Urgencias (SU) de su hospital de referencia, entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2018. Se consideró que un paciente cumplía criterios para ser incluido en el estudio si había sido evaluado y trasladado por una UME al SU del hospital de referencia y no cumplía ningún criterio de exclusión, entre los que se encuentran: menores de edad, parada cardiorrespiratoria, exitus previo o durante el traslado, embarazadas, pacientes con patología psiquiátrica o patología terminal, tiempo de llegada mayor de 45 minutos y pacientes que son evacuados por otros medios de transporte o dados de alta in situ (figura 1).

En el momento de la asistencia prehospitalaria se recogieron las variables clínicas necesarias para poder realizar el NEWS2: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, uso de oxígeno, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, temperatura

y si está confuso o no (se definió confusión como puntuación en la Escala de Coma de Glasgow menor de 15 puntos) (tabla 1).

La medición de la temperatura se realizó con un termómetro timpánico modelo ThermoScan® PRO 6000 de la marca Braun y las mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno se hicieron con el monitor LifePAK® 15 de la marca Physio-Control. También se recogieron el nivel de glucemia capilar y de ácido láctico en sangre venosa.

Para la determinación de los niveles de glucosa se empleó el dispositivo Accu-Chek® Aviva de la marca Roche y para la obtención de los niveles de ácido láctico se empleó el medidor Accutrend® Plus de la marca Roche, con un rango de medida de 0,8-21 mmol/L. Todo el procedimiento fue realizado por el personal de Enfermería de cada UME, y consiste en tres fases: primero, se enciende el dispositivo y se introduce la tira reactiva, segundo se deposita la gota de sangre (15-40 µL) en la tira reactiva, y tercero, se cierra la tapa y se espera 60 segundos para obtener el resultado. Desde la extracción sanguínea hasta el depósito de la muestra en el reactivo el tiempo máximo de espera es de 1 minuto. Todos los dispositivos de medición fueron calibrados cada 100 determinaciones, siempre por el mismo investigador, mediante la solución de control Accutrend® BM-Control-Lactate de la marca Roche.

Posteriormente se ha procedido al cálculo de la escala preNEWS2-L, para ello se ha sumado la puntuación obtenida en la escala NEWS2 de cada paciente al valor del ácido láctico venoso en mmol/L.

En un segundo tiempo se recogieron las variables demográficas (sexo y edad), motivo de llamada, tiempos de llegada, asistencia y traslado, maniobras de soporte vital avanzado prehospitalarias de especial seguimiento, entre las que se encuentran: uso de oxígeno suplementario, manejo avanzado de la vía aérea (se incluye intubación orotraqueal, ventilación no invasiva y vía aérea difícil), necesidad de tratamiento eléctrico (cardioversión o marcapasos externo) y uso de medicación intravenosa. También se recogió el diagnóstico principal prehospitalario basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11 edición, <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>).

A nivel hospitalario se analizaron las interconsultas realizadas, las intervenciones quirúrgicas, destino en el hospital, necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y días de ingreso.

La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa antes de los dos días. También se estudió la mortalidad a siete y treinta días desde la atención por la UME, de forma global.

Todos los datos se almacenaron en una base de datos XLSTAT® BioMED para Microsoft Excel® (versión 14.4.0.), y Statistical Product and Service Solutions (SPSS, versión 20.0), con los que se llevó a cabo el análisis estadístico posterior. Previa a la fase de aplicación de las técnicas estadísticas se procedió a realizar una depuración de la base de datos mediante pruebas lógicas, de rango (para la detección de valores extremos) y de consistencia de los datos. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de la presencia y distribución de los valores desconocidos de todas las variables recogidas.

Las variables cuantitativas se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIQ) y las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas con su intervalo de confianza al 95 % (IC95%). Para la comparativa de medias de variables cuantitativas se utilizó la prueba de U-de Mann-Whitney. Se usó la prueba de Chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2 o/y contraste de proporciones para estipular la relación asociación o dependencia entre variables cualitativas en caso necesario (porcentaje de casillas con valores esperados menor de cinco, mayor del 20%) se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) tanto de las escalas NEWS2 y preNEWS2-L como del ácido láctico en cuanto a la mortalidad a 2, 7 y 30 días así como la mejor puntuación que ofrecía en cada caso mayor sensibilidad y especificidad conjunta, calculándose también para estas puntuaciones obtenidas el valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN).

En todos los test realizados se ha considerado significativo un nivel de confianza del 95% y un p valor menor de 0.05

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de todos los centros participantes. Todos los pacientes (o tutores) firmaron el consentimiento informado. El estudio fue registrado en la plataforma internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (doi.org/10.1186/ISRCTN17676798).

RESULTADOS

Desde el 1 de abril al 30 de septiembre de 2018 un total de 707 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. La edad mediana fue de 68 años (RIQ: 53-81), 279 (39,5 %) de los pacientes fueron mujeres. La mortalidad precoz tras el evento índice antes de las primeras 48 horas fue de 37 pacientes (5,2 %), a los siete días de 55 pacientes (7,8 %) y a los treinta días de 82 pacientes (11,6 %).

Los motivos de demanda asistencial fueron en su gran mayoría por causas de origen médico, 574 casos (81,1 %) (tabla 2).

Se observó que tanto la ABC del ácido láctico como las de las escalas NEWS2 y preNEWS-L presentaban significación estadística para discriminar la mortalidad a 2, 7 y 30 días (figura 2), siendo la escala preNEWS2-L la que mejor ABC obtuvo siendo estas de 0,91 (IC95% 0,83-0,96), 0,86 (IC 95% 0,79-0,92) y 0,82 (IC 95% 0,76-0,87) respectivamente (tabla 3) comprobándose como su capacidad de valorar la mortalidad desciende prácticamente un 10% entre el ABC a los dos días y el ABC a los 30 días. Al comparar las ABC de la escala NEWS2 y preNEWS-L no se han observado diferencias significativas en ninguno de los análisis realizados algo que si ocurre al comparar ambas escalas con el ABC del ácido láctico (tabla 3).

En el análisis de los puntos de corte obtenidos con mejor sensibilidad y especificidad conjunta de las diferentes escalas se ha observado que estos varían según se analice la mortalidad a 2, 7 y 30 días. Sin embargo, en el caso del ácido láctico el punto de corte es el mismo para los tres periodos de mortalidad, siendo este de 4,1 mmol/L. Analizando la asociación de estos puntos con la mortalidad se han obtenido

unos OR significativos en todos los casos analizados, aunque en el análisis de las escalas estos OR van descendiendo desde el 37,81 (IC95% 14,3-99,4) del preNEWS2-L en la mortalidad a 2 días hasta 10,74 (IC 95% 6,1-19,1) en la mortalidad a 30 días, algo similar ocurre en el estudio de la escalas NEWS2 y el ácido láctico.

En el análisis de la escala preNEWS2-L se ha observado que el mejor punto de corte para la mortalidad a corto plazo era de 13,4 puntos con una sensibilidad de 0,86 (IC 95% 0,75-0,97) y una especificidad 0,85 (IC 95% 0,82-0,88) con un VPP de 0,99 (IC 95% 0,98-0,99) mientras que en la escala NEWS2 con una puntuación igual o mayor de 9 puntos se ha observado una sensibilidad algo superior 0,89 (IC95% 0,79-0,99) con una menor especificidad 0,82 (IC 95% 0,79-0,85) pero con el mismo VPN de 0,99 (0,89-0,99). En el estudio de los CPP de estos puntos se ha observado que el mejor es el del preNEWS2-L, seguido del NEWS2 y el ácido láctico, siendo sus valores de 5,97 (IC95% 4,78-7,47), 5,02 (4,12-6,12) y 2,64 (2,19-3,20) respectivamente.

DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos se observa que la escala preNEWS2-L tiene una excelente capacidad para pronosticar la mortalidad precoz ente los pacientes derivados por las UME a los SUH, siendo ligeramente superior al NEWS2 y significativamente mejor que el ácido láctico. Esta capacidad va descendiendo progresivamente en cuanto a pronosticar mortalidad a 7 y 30 días, descendiendo su efectividad¹⁷⁻¹⁸. Esta escala de detección podría resultar de gran utilidad para estratificar el riesgo de

mortalidad de forma precoz y a 7 y 30 días, ayudando a los equipos de emergencias prehospitalarios y a los profesionales de los SUH en la toma de decisiones clínicas.

Actualmente existe un gran interés en explorar la relación entre las escalas de alerta temprana y el ácido láctico, en relación con la mortalidad, habiéndose desarrollado varios estudios que abordan esta temática, aunque en escenarios diferentes¹⁹⁻²⁰.

Así Jo S et al¹⁷ abordan de forma específica el valor predictivo del NEWS y el ácido láctico (NEWS-L) para predecir la mortalidad y la necesidad de ingreso en UCI, con un ABC de 0,96 para la mortalidad a dos días, 0,94 a siete días y 0,87 a 30 días. Estos resultados son algo superiores a nuestros hallazgos. Sin embargo, aunque este trabajo se realizó de forma retrospectiva en un ámbito hospitalario y con una metodología diferente, confirma nuestros resultados y la ligera superioridad de la escala que combina el NEWS con el ácido láctico para discriminar la mortalidad sobre todo a corto plazo.

Otros trabajos han estudiado escalas como el vital Early Warning Score (VIEWS) en combinación con el ácido láctico y su capacidad pronóstica para la mortalidad en situaciones muy concretas como es la mortalidad hospitalaria en mayores de 65 años²¹, la mortalidad hospitalaria en pacientes con traumatismo cerrado²² con unas ABC de 0,83 y 0,89 respectivamente. Estos datos parecen indicar que es probable que este tipo de escalas pueden funcionar de forma diferente en situaciones clínicas distintas, aunque parece evidente que en la mayoría de los trabajos se confirma su utilidad.

Con los resultados obtenidos se corrobora que una puntuación elevada en la escala NEWS2 a nivel prehospitalario se correlaciona con una alta mortalidad precoz, hecho que debiera ser contemplado por los SEMP. De igual modo, valores por encima de 4 mmol/L de ácido láctico a nivel prehospitalario se correlacionan con incrementos significativos de la mortalidad²³⁻²⁴.

En vista de los datos, los SEMP debería valorar la implementación entre sus procedimientos el NEWS2 como una evaluación de rutina, que junto con el valor prehospitalario de ácido láctico aporta una potente herramienta de predicción de mortalidad precoz y de detección de pacientes de alto riesgo con un elevadísimo VPN y un CPP prácticamente de 6 lo que le hace ser una prueba moderadamente buena para el cálculo de la mortalidad a corto plazo de estos pacientes. El VPN del preNEWS-L se mantiene elevado si bajamos los puntos de corte en el análisis de la mortalidad a 7 y 30 días, pero los CPP son menos potentes que los del NEWS, y el ABC es prácticamente similar entre el preNEWS-L y el NEWS en estos casos por lo que para la valoración de la mortalidad a 7 y 30 días el uso del NEWS2 de forma aislada sería adecuado, este hecho se podría explicar por la menor importancia de la hipoperfusión en la mortalidad de los pacientes a más largo plazo²⁵⁻²⁶.

Además, estas escalas podrían valorarse de forma evolutiva desde el momento de la primera atención médica y conocer su progreso a lo largo de las horas y de los días, ayudando de forma decisiva en la toma de decisiones. También sería importante conocer la potencia pronóstica de estas escalas en diferentes entidades clínicas y grupos diagnósticos como puede ser la patología traumatológica, cardiológica o infecciosa.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la multiplicidad de escalas de alerta temprana presentes en la bibliografía hace que sea complejo elegir una u otra para su estudio, si bien parece que el NEWS2 es la que en estos momentos tienen una mayor aplicabilidad en el contexto prehospitalario, validación y uso a nivel internacional^{5-6, 8}. Hemos usado la mortalidad por cualquier causa antes de los dos días como la variable de resultado principal, excluyendo las muertes acaecidas fuera de esta ventana temporal. A pesar de que los valores de ácido láctico prehospitalario aportan mucha información, creemos necesario explorar el uso de otros dispositivos portátiles de analíticas que pueden arrojar más datos: gasometría venosa, electrolitos, hemoglobina, etc.

Finalmente, es necesario realizar estudios multicéntricos prospectivos con una potencia adecuada, usando el pre-NEWS-L para validar su uso en contexto prehospitalario y diferenciando el análisis por grupos de patologías.

Conclusiones

Tanto el ácido láctico como el NEWS2, representan una herramienta que puede ser empleada por los SEMP en el mismo lugar en el que se encuentre el paciente, es decir, son unas herramientas ideales en el medio prehospitalario para la detección de pacientes de alto riesgo.

Creemos que la escala generada, denominada preNEWS2-L puede ser considerada para ser usada en el medio prehospitalario, por facilidad de manejo, rápida obtención y capacidad de predicción, garantizado que el personal de los SEMP

pueda desempeñar una respuesta más eficiente y apropiada en el menor tiempo posible.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer la colaboración de los profesionales de las Unidades Móviles de Emergencia de Valladolid I, II y III de la Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León (SACYL), sin su apoyo no se podría haber realizado la fase de campo de este estudio.

Conflicto de intereses

Hemos tenido en cuenta las instrucciones para los autores y las responsabilidades éticas. Todos los autores firmantes cumplen con los requisitos de autoría y han declarado la inexistencia de posibles conflictos de interés.

Financiación

El presente estudio ha recibido una ayuda de la Gerencia Regional de Salud (SACYL) para la realización de proyectos de investigación en Biomedicina, Gestión Sanitaria y Atención Socio-sanitaria, con número de registro GRS 1678/A/18, IP: Francisco Martín-Rodríguez.

Referencias

1. Williams TA, Tohira H, Finn J, Perkins GD, Ho KM. The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting: A systematic review. *Resuscitation*. 2016; 102: 35-43.

2. Shaw J, Fothergill RT, Clark S, Moore F. Can the prehospital National Early Warning Score identify patients most at risk from subsequent deterioration? *Emerg Med J.* 2017; 34: 533-7.
3. Abbott TEF, Torrance HDT, Cron N, Vaid N, Emmanuel J. A single-centre cohort study of National Early Warning Score (NEWS) and near patient testing in acute medical admissions. *Eur J Intern Med.* 2016; 35: 78-82.
4. García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, Julián-Jiménez A, Llopis F, Martínez-Ortiz-de-Zárate M, Arranz-Nieto MJ, et al. Modelo de riesgo a 30 días en los pacientes ancianos con infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica atendidos en los servicios de urgencias. *Emergencias.* 2018; 30: 241-6.
5. Royal-College-of-Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. Royal-College-of-Physicians, editor. London: RCP; 2017.
6. Silcock DJ, Corfield AR, Gowens PA, Rooney KD. Validation of the National Early Warning Score in the prehospital setting. *Resuscitation.* 2015; 89: 31-5.
7. Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MHH, et al. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation.* 2015; 90: 111-5.

8. Hoikka M, Silfvast T, Ala-Kokko TI. Does the prehospital National Early Warning Score predict the short-term mortality of unselected emergency patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26: 48.
9. Léguillier T, Jouffroy R, Boisson M, Boussaroque A, Chenevier-Gobeaux C, Chaabouni T, et al. Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. *Clin Biochem.* 2018; 55: 9-14.
10. van Horssen R, Schuurman TN, de Groot MJM, Jakobs BS. Lactate point-of-care testing for acidosis: Cross-comparison of two devices with routine laboratory results. *Pract Lab Med.* 2016; 4: 41-9.
11. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J, Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM) - does it leverage any advantage in clinical decision making? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017; 54: 471-94.
12. Fukumoto Y, Inoue Y, Takeuchi Y, Hoshino T, Nakamura Y, Ishikawa K, et al. Utility of blood lactate level in triage. *Acute Med Surg.* 2016; 3: 101-6.
13. Brown JB, Lerner EB, Sperry JL, Billiar TR, Peitzman AB, Guyette FX. Prehospital lactate improves accuracy of prehospital criteria for designating trauma activation level. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81: 445-52.

14. Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, et al. An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. *Acad Emerg Med*. 2015; 22: 868-71.
15. Doğan EA, Ünal A, Ünal A, Erdoğan Ç. Clinical utility of serum lactate levels for differential diagnosis of generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and syncope. *Epilepsy Behav*. 2017; 75: 13-7.
16. Cheung R, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF. Prognostic Utility of Initial Lactate in Patients With Acute Drug Overdose: A Validation Cohort. *Ann Emerg Med*. 2018; 72: 16-23.
17. Sion J, Jaechol Y, Jae BL, Youngho J, Taeoh J, Boyoung P. Predictive value of the National Early Warning Score–Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. *J Crit Care*. 2016; 36: 60-8.
18. Patel R, Nugawela MD, Edwards HB, Richards A, Roux HL, Pullyblank A, et al. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings? A systematic review. *Resuscitation*. 2018; 132: 101-11.
19. Young RS, Gobel BH, Schumacher M, Lee J, Weaver C, Weitzman S. Use of the modified early warning score and serum lactate to prevent cardiopulmonary arrest in hematology-oncology patients: a quality improvement study. *Am J Med Qual*. 2014; 29: 530-7.

20. Jo S, Lee JB, Jin YH, Jeong TO, Yoon JC, Jun YK, et al. Modified early warning score with rapid lactate level in critically ill medical patients: the ViEWS-L score. *Emerg Med J.* 2013; 30: 123-9.
21. Cetinkaya HB, Koksall O, Sigirli D, Leylek EH, Karasu O. The predictive value of the modified early warning score with rapid lactate level (ViEWS-L) for mortality in patients of age 65 or older visiting the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2017; 12: 1253-7.
22. Jo S, Lee JB, Jin YH, Jeong T, Yoon J, Choi SJ, et al. Comparison of the trauma and injury severity score and modified early warning score with rapid lactate level (the ViEWS-L score) in blunt trauma patients. *Eur J Emerg Med.* 2014; 21: 199-205.
23. Williams TA, Martin R, Celenza A, Bremner A, Fatovich D, Krause J, et al. Use of serum lactate levels to predict survival for patients with out-of-hospital cardiac arrest: A cohort study. *Emerg Med Australas.* 2016; 28: 71-8.
24. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Castro-Villamor MÁ, Moro-Mangas I, delBrio-Ibañez P, Delgado-Benito JF, et al. Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor of early mortality. *Am J Emerg Med.* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.11.028>.
25. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg.* 2016; 3: 293-7.

26. Zhang Z, Xu X. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2014; 42: 2118-25.

Tablas y Figuras

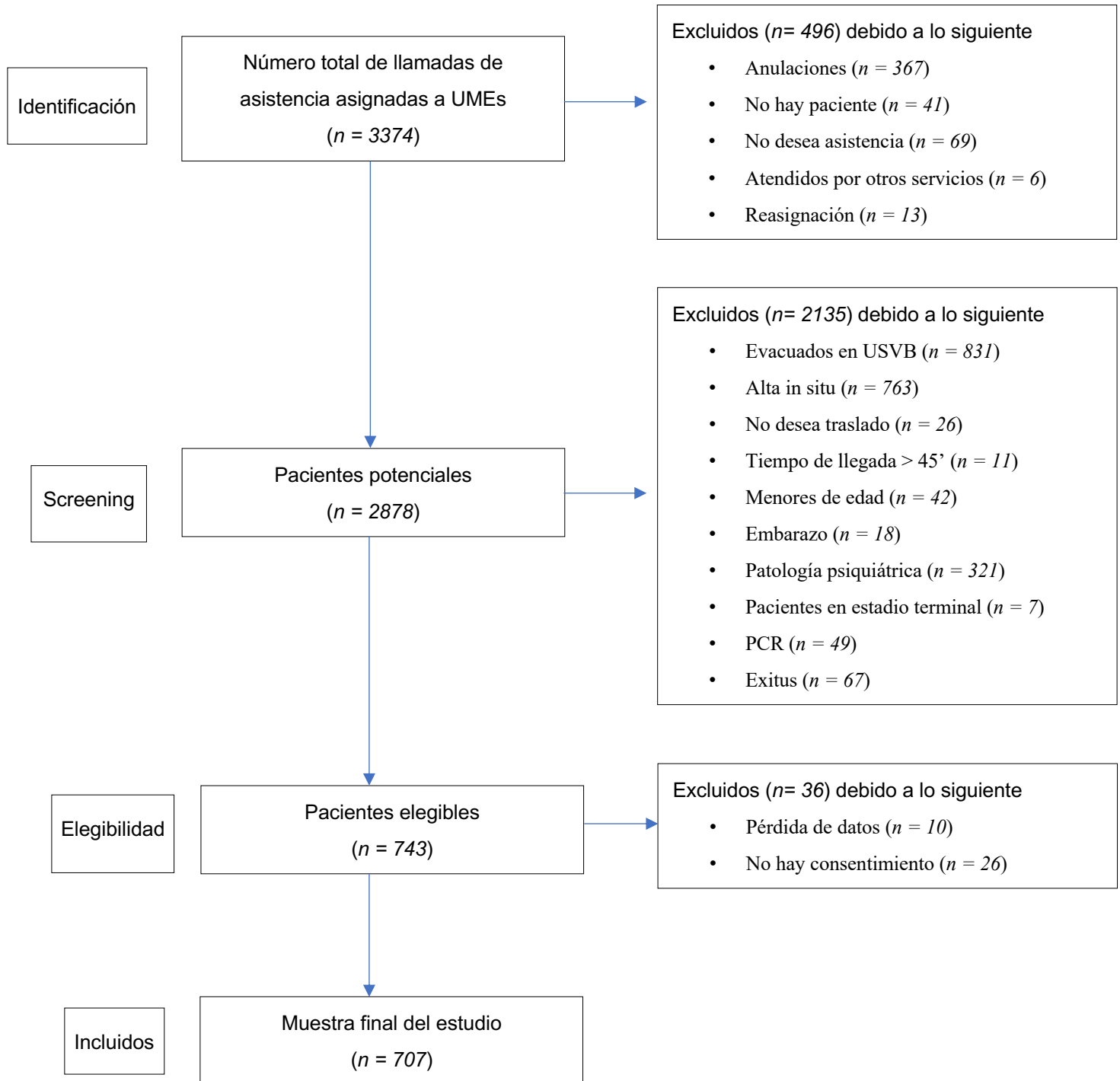


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de participantes en el estudio

PCR: Parada cardiorespiratoria. UME: Unidad Móvil de Emergencia; USVB: Unidad de Soporte Vital Básico; PCR: Parada cardiorrespiratoria

Tabla 1. Escala National Early Warning Score 2

| Parámetro fisiológico | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------------|------|---------|---------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| FR (rpm) | ≤8 | | 9-11 | 12-20 | | 21-24 | ≥25 |
| SpO ₂ (%) | ≤91 | 92-93 | 94-95 | ≥96 | | | |
| Escala 1 | | | | 88-92 | | | |
| SpO ₂ (%) | ≤83 | 84-85 | 86-87 | ≥93 con aire | 93-94 con oxígeno | 95-96 con oxígeno | ≥97 con oxígeno |
| Escala 2* | | | | | | | |
| Oxígeno | | Oxígeno | | Aire | | | |
| PAS (mmHg) | ≤90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | | | ≥220 |
| FC (lpm) | ≤ 40 | | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥131 |
| AVDN (escala) | | | | A | | | V, D, N |
| T (°C) | ≤35 | | 35,1-36 | 36,1-38 | 38,1-39 | ≥39,1 | |

FR: frecuencia respiratoria; SpO₂: saturación de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; AVDN: alerta-verbal-dolor-ninguno; T: temperatura

*En pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica se debe emplear la escala 2 para ponderar la puntuación de la saturación de oxígeno

Tomada de Royal College of Physicians⁵

Tabla 2. Características generales de los participantes. Los estadísticos de mortalidad se refieren a las tasas de mortalidad precoz (≤ 48 horas)

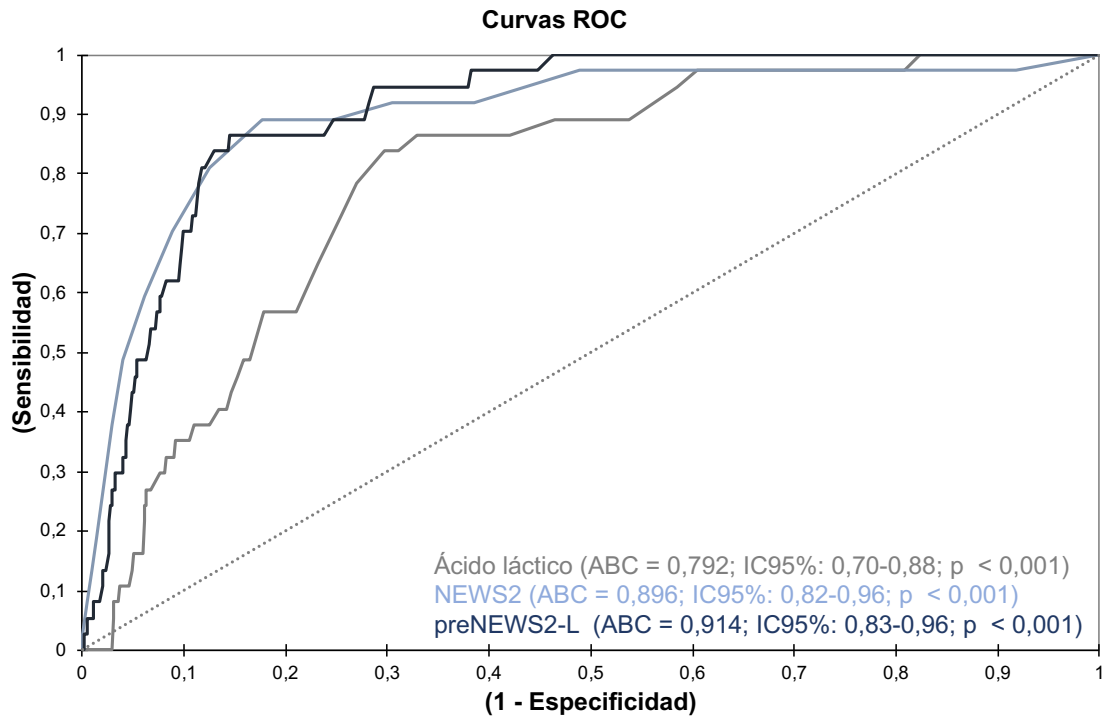
| | Total | Supervivientes | No supervivientes | Valor p |
|-------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------|
| Número [n (%)] | 707 (100) | 670 (94,8) | 37 (5,2) | |
| Género | | | | |
| Hombres [n (%)] | 428 (60,5) | 399 (93,2) | 29 (6,8) | |
| Mujeres [n (%)] | 279 (39,5) | 271 (97,1) | 8 (2,9) | <0,001 ^a |
| Edad (años) [Mediana (RIQ)] | 68 (53-81) | 67 (53-80) | 80 (65-88) | <0,001 |
| Isocronas (minutos) [Mediana (RIQ)] | | | | |
| Tiempo de llegada | 10 (8-14) | 10 (8-14) | 10 (7-13) | 0,621 |
| Tiempo de asistencia | 29 (23-36) | 29 (23-35) | 34 (24-46) | 0,006 |
| Tiempo de traslado | 10 (7-14) | 10 (7-14) | 11 (8-16) | 0,326 |
| Evaluación inicial [Mediana (RIQ)] | | | | |
| Frecuencia respiratoria (rpm) | 18 (15-25) | 18 (14-24) | 29 (16-34) | <0,001 |
| Saturación de oxígeno (%) | 96 (93-98) | 96 (93-98) | 80 (70-92) | <0,001 |
| Frecuencia cardiaca (ppm) | 86 (70-105) | 85 (70-104) | 100 (82-121) | 0,129 |
| PAS (mmHg) | 135 (115-154) | 135 (116-153) | 123 (84-163) | 0,137 |
| Temperatura timpánica (°C) | 36,4 (36-36,9) | 36,4 (36-36,9) | 36 (35,3-37) | 0,248 |
| GCS (3-15 puntos) | 15 (14-15) | 15 (14-15) | 10 (3-15) | <0,001 |
| Lactato (mmol/L) [Mediana (RIQ)] | 3,2 (2,3-4,4) | 3,1 (2,2-4,3) | 4,9 (4,2-7,4) | <0,001 |
| NEWS2 (puntos) [Mediana (RIQ)] | 5 (2-8) | 4 (2-7) | 12 (10-14) | <0,001 |
| preNEWS2-L [Mediana (RIQ)] | 8,1 (5,2-11,9) | 7,8 (5,1-11,3) | 17,2 (14,3-21,4) | <0,001 |
| Glucemia (mgr/dl) [Mediana (RIQ)] | 130 (110-166) | 129 (110-164) | 159 (135-228) | 0,004 |
| Medidas de SVA [n (%)] | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|-----------|--------------|
| Uso de oxígeno | 234 (33,1) | 200 (29,9) | 34 (91,9) | <0,001 |
| Manejo avanzado VA | 44 (6,2) | 26 (3,9) | 18 (48,6) | <0,001 |
| Tratamiento eléctrico | 23 (3,3) | 21 (3,1) | 2 (5,4) | 0,557 |
| Medicación intravenosa | 593 (83,9) | 560 (83,6) | 33 (89,2) | 0,302 |
| Diagnóstico prehospitalario [n (%)] | | | | |
| Patología infecciosa | 37 (5,2) | 33 (89,2) | 4 (10,8) | <0,001 |
| Patología neurológica | 135 (19,1) | 129 (95,4) | 6 (4,4) | <0,001 |
| Patología cardíaca | 301 (42,6) | 284 (94,4) | 17 (5,6) | <0,001 |
| Patología respiratoria | 58 (8,2) | 53 (91,4) | 5 (8,6) | <0,001 |
| Traumatismos y agentes externos | 124 (17,5) | 120 (96,8) | 4 (3,2) | <0,001 |
| Otra patología | 52 (7,4) | 51 (98,1) | 1 (1,9) | <0,001 |
| Destino hospitalario [n (%)] | | | | |
| Ingreso | 397 (56,2) | 360 (90,7) | 37 (9,3) | <0,001 |
| Alta | 310 (43,8) | 310 (43,8) | 0 (0) | ^b |
| UVI [n (%)] | 130 (18,4) | 106 (81,5) | 24 (18,5) | <0,001 |
| Interconsultas [n (%)] | 426 (60,3) | 395 (59,0) | 31 (83,8) | 0,003 |
| PC no estándar [n (%)] | 334 (47,2) | 310 (46,3) | 24 (64,9) | 0,029 |
| Cirugía [n (%)] | 97 (13,7) | 86 (12,8) | 11 (29,7) | 0,035 |

RIQ: rango intercuartil; rpm: respiraciones por minuto; ppm: pulsaciones por minuto; PAS: presión arterial sistólica; GCS: Glasgow Coma Scale; NEWS2: National Early Warning score 2; VA: vía aérea; UVI: Unidad de Cuidados Intensivos; PC: pruebas complementarias

^a El valor p hace referencia a la comparación por género

^b No puede calcularse el valor p porque la desviación típica es cero



ABC: área bajo la curva; NEWS2: National Early Warning Score 2; preNEWS2-L: prehospital NEWS2-Lactate

Figura 2. Curvas de rendimiento diagnóstico y áreas bajo la curva con su intervalo de confianza al 95% de los valores de ácido láctico prehospitalario, NEWS2 y pre-NEWS2-L para la mortalidad precoz (menos de 48 horas).

Tabla 3. Puntos de corte de sensibilidad y especificidad combinada con mejor puntuación (test de Youden) para las diferentes escalas analizadas en función de la mortalidad (2, 7 y 30 días) para el ácido láctico, NEWS2 y pre-NEWS2-L.

| Mortalidad [n (%)] | | 2 días 37 (5,2) | 7 días 55 (7,8) | 30 días 82 (11,6) |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ácido láctico | [Mediana (RIQ)] | 4,9 (4,2-7,4) | 4,8 (4,1-6,9) | 4,5 (3,3-6,4) |
| | ABC [IC 95%] | 0,792 (0,70-0,88) | 0,762 (0,68-0,83) | 0,720 (0,65-0,78) |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Cut-offs (puntos) | 4,1 | 4,1 | 4,1 |
| | Se % [IC 95%] | 0,83 (0,71-0,95) | 0,76 (0,65-0,87) | 0,65 (0,55-0,76) |
| | Es % [IC 95%] | 0,70 (0,66-0,83) | 0,71 (0,67-0,74) | 0,71 (0,68-0,75) |
| | VPP [IC 95%] | 0,13 (0,09-0,18) | 0,18 (0,13-0,23) | 0,23 (0,18-0,29) |
| | VPN [IC 95%] | 0,98 (0,97-0,99) | 0,97 (0,95-0,98) | 0,94 (0,91-0,95) |
| | CPP (+) [IC 95%] | 2,82 (2,35-3,39) | 2,64 (2,19-3,20) | 2,33 (1,91-2,86) |
| | CPN (-) [IC 95%] | 0,23 (0,11-0,48) | 0,33 (0,21-0,54) | 0,47 (0,35-0,65) |
| NEWS2 | [Mediana (RIQ)] | 12 (10-14) | 11 (9-14) | 10 (8-13) |
| | ABC [IC 95%] | 0,896 (0,82-0,96) | 0,852 (0,78-0,91) | 0,817 (0,76-0,87) |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Cut-offs (puntos) | 9 | 9 | 8 |
| | Se % [IC 95%] | 0,89 (0,79-0,99) | 0,78 (0,67-0,89) | 0,75 (0,66-0,84) |
| | Es % [IC 95%] | 0,82 (0,79-0,85) | 0,83 (0,80-0,86) | 0,78 (0,74-0,81) |
| | VPP [IC 95%] | 0,21 (0,15-0,28) | 0,28 (0,21-0,35) | 0,31 (0,25-0,37) |
| | VPN [IC 95%] | 0,99 (0,89-0,99) | 0,97 (0,96-0,98) | 0,96 (0,94-0,97) |
| | CPP (+) [IC 95%] | 5,02 (4,12-6,12) | 4,67 (3,75-5,83) | 3,44 (2,85-4,18) |

| | CPN (-) [IC 95%] | 0,13 (0,05-0,33) | 0,26 (0,16-0,43) | 0,31 (0,21-0,46) |
|----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Pre-NEWS-L [Mediana (RIQ)] | | 17,2 (14,3-21,4) | 15,9 (12,8-20,7) | 14,5 (10,9-18,9) |
| ABC [IC 95%] | | 0,914 (0,83-0,96) | 0,862 (0,79-0,92) | 0,820 (0,76-0,87) |
| p | | p <0,001 | p <0,001 | p <0,001 |
| Cut-offs (puntos) | | 13,4 | 12,7 | 10,4 |
| Se % [IC 95%] | | 0,86 (0,75-0,97) | 0,78 (0,67-0,89) | 0,80 (0,71-0,89) |
| Es % [IC 95%] | | 0,85 (0,82-0,88) | 0,83 (0,80-0,86) | 0,71 (0,67-0,74) |
| VPP [IC 95%] | | 0,24 (0,18-0,32) | 0,28 (0,21-0,36) | 0,26 (0,21-0,32) |
| VPN [IC 95%] | | 0,99 (0,98-0,99) | 0,97 (0,96-0,98) | 0,96 (0,94-0,97) |
| CPP (+) [IC 95%] | | 5,97 (4,78-7,47) | 4,72 (3,78-5,89) | 2,81 (2,46-3,42) |
| CPN (-) [IC 95%] | | 0,15 (0,07-0,36) | 0,26 (0,16-0,43) | 0,27 (0,17-0,42) |

IC: Intervalo de confianza; Se: Sensibilidad; ES: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; preNEWS2-L: prehospital NEWS2-Lactate; ABC: área bajo la curva

5.5.- Artículo 5: Analysis of the early warning score to detect critical or high-risk patients in the prehospital setting

Intern Emerg Med. 2019;14: 581-589.

doi: 10.1007/s11739-019-02026-2. PMID: 30627928.

Francisco Martín-Rodríguez, PhD^a; Miguel A. Castro-Villamor, PhD^b; Carlos del Pozo Vegas, PhD^c; José L. Martín-Conty PhD^d; Agustín Mayo-Iscar, PhD^e; Juan F. Delgado-Benito, MD^f; Pablo del Brío Ibáñez, MD^g; Pedro Arnillas-Gómez, PhD^h; Carlos Escudero-Cuadrillero, BSNⁱ; Raúl López-Izquierdo, PhD^j

^a Advanced Clinical Simulation Center. Faculty of Medicine. Valladolid University.

Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support,
Valladolid. Spain. fmartin@saludcastillayleon.es

^b Advanced Clinical Simulation Center. Faculty of Medicine. Valladolid University.

Valladolid. Spain. macastro@ono.com

^c Emergency Department. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Spain.

cpozove@saludcastillayleon.es

^d Faculty of Occupational Therapy, Speech Therapy and Nursing. Castilla la Mancha

University . Talavera de la Reina, Toledo. Spain. JoseLuis.MartinConty@uclm.es

^e Department of Statistics and Operative Research. Faculty of Medicine. Valladolid

University. Valladolid. Spain. agustin@med.uva.es

^f Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support, Salamanca. Spain. jdelgadobenito@gmail.com

^g Emergency Department. Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid. Spain. pablodelbrio@yahoo.es

^h Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support, Valladolid. Spain. pachicho65@gmail.com

ⁱ Prehospital Emergency Medical Services, Advanced Medical Life Support, Valladolid. Spain. charlycaz112@hotmail.com

^j Emergency Department. Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid. Spain. rlopeziz@saludcastillayleon.es

Financial support

This research was not funded by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Agustin Mayo-Iscar have been partially supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, grant MTM2017-86061-C2-1-P, and by Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and FEDER, grant VA005P17 and VA002G18.

Author Contributions

FMR conceptualized and designed the study, designed the data collection instrument, coordinated and participated in the data collection process, participated in data analysis, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. He was also responsible for the acquisition of funding. RLI, MACV, and CPV conceptualized and designed the study, reviewed the data collection instrument, participated in data analysis, and reviewed and revised the manuscript. PAG, CEC, PBI, and JFDB collected data, reviewed, and revised the manuscript. AMI and JLMC assisted in the data collection, conducted the data analysis, and reviewed and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of Interest

We have taken into account the instructions for authors and ethical responsibilities. All signing authors fulfill the requirements of authorship and have declared the non-existence of potential conflicts of interest.

FMR, MACV, CPV, JLMC, AMI, JFDB, PBI, PAG, CEC and RLI reports no conflict of interest.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude for the collaboration of professionals from the Valladolid Advanced Life Support Units I, II and III of the Sanitary Emergency

Management of the Spanish province Castilla y León, as without their help the field work for this study would not have been possible. We also thank Juliane Chaccour for language services.

Abstract

Objectives. The early warning score (EWS) can help prevent, recognize and act at the first signs of clinical and physiological deterioration. The objective of this study is to evaluate different scales for use in the prehospital setting and to select the most relevant one by applicability and capacity to predict mortality in the first 48 hours.

Methods. A prospective longitudinal observational study was conducted in patients over 18 years of age who were treated by the advanced life support unit and transferred to the emergency department between April and July 2018. We analyzed demographic variables as well as the physiological parameters and clinical observations necessary to complement the EWS. Subsequently, each patient was followed up, considering their final diagnosis and mortality data. The area under the curve of the receiver operating characteristic curve was calculated for the different EWS obtained at the prehospital level.

Results. A total of 349 patients were included in our study. The mean (\pm SD) age was 66 (\pm 17) years, 41.5% of the patients were women. Early mortality before the first 48 hours affected 27 patients (7.7%). The scale with the best capacity to predict early mortality was the National Early Warning Score 2 (NEWS2), with an area under the curve of 0.896 (95% CI: 0.82-0.97). The score with the lowest global classification

error was 10 points with a sensitivity of 81.5% (95% CI: 62.7-92.1) and specificity of 88.5% (95% CI: 84.5-91.6).

Conclusions. The NEWS2 improves the early detection of high-risk patients and serious adverse events. The Prehospital Emergency Medical Services should include an EWS among their operative elements to complement the structured and objective evaluation of the critical patient.

Introduction

The professionals of the Prehospital Emergency Medical Services (PhEMS) often have to face situations with complex patients (pluripathology, comorbidity, contexts of violence, use of personal protection equipment, etc.) in a critical situation, which require accurate and rapid handling. ⁽¹⁾

One priority of health systems is the early identification of high-risk patients, and especially in time-dependent pathologies. ⁽²⁾ ⁽³⁾ With recent technological advances, we can apply portable analytical systems at bedside, ⁽⁴⁾ imaging methods like point-of-care ultrasound (POCUS), ⁽⁵⁾ etc., that in combination with standardized care should guarantee adequate attention to patients in critical state. However, in many cases, parameters that indicate a situation of imminent risk are not taken into account or identified in the decision-making process.

For the identification of these patients, different EWS emerged a few years ago that provide a reliable, fast, easy-to-apply and validated tool. ^(6,7) EWS enable the

identification of critical patients, as well as those with potential for deterioration, ^(8,9) while also allowing to assess the severity of the process in a simple and pragmatic way, through early detection, rapid and timely response and precise professional competence. ^(10,11)

Since the development of the first EWS, more than 100 different scales have been developed, ⁽¹²⁾ all providing a standardized score based on different physiological parameters (such as heart and respiratory rate, systolic blood pressure, temperature, oxygen saturation) and observations (level of awareness, use of supplementary oxygen). These variables provide information about the severity of the patient, help in making clinical decisions and also guarantee a standardized means of identifying and responding to the same physiopathological processes in different situations. ^{(13) (14,15)}

EWS can identify subtle signs of deterioration 6-8 hours before a serious adverse event, ⁽¹⁶⁾ and are used routinely in the hospital setting. The score can thus guide the appropriate clinical response to the potentially changing pathophysiological situation of these patients.

Currently, different EWS are used internationally in the prehospital setting, ^{(6) (7) (9) (12)} ^{(17) (18)} but with limited empirical evidence about their effectiveness. We have a heterogeneity of scales, developed for specific purposes (such as cardiac arrest, trauma, or sepsis) and with the inclusion of different parameters or different weights for the same parameter between some scales and others. ^{(19) (20) (21)}

A systematic review about the use of EWS in the prehospital setting ⁽¹²⁾ discovered that the early identification of signs of deterioration can be very useful in time-dependent pathologies such as sepsis. All the EWS included in the review have a high sensitivity, so they adequately identify high-risk patients. The importance of pre-hospital alert was stressed. In fact, the pre-alert situation (calculated by EWS) decreased the time of treatment by half. ⁽²²⁾

PhEMS should have some of the scales in their care protocols, which together with the standardized clinical evaluation and other diagnostic tools such as electrocardiogram, capillary glucose, capillary lactate or POCUS would optimize the care chain. However, it is currently unknown which EWS has better prognostic performance in the prehospital setting as studies on the subject have not been conducted.

In the prehospital environment, professionals must face multiple challenges: danger, reduced time window, nonspecific signs and symptoms, limited diagnostic means, social pressure, etc. In these special circumstances, EWS can reliably assist in clinical decision-making, ⁽²³⁾ yet we must not lose sight of the fact that a high score is simply a numerical orientation towards practice. No EWS can replace an objective and structured evaluation and clinical judgment. Low scores, but concomitant with situations such as electrocardiographic alterations in the ST segment, shock, exacerbations of chronic diseases, etc., can represent critical situations for patients that are not clearly reflected by the scales.

Therefore, the main objective of this study is to evaluate the different EWS for use in the prehospital setting and determine the most appropriate one in terms of their ability to predict early mortality of patients.

Methods

Study design

We conducted a prospective longitudinal observational study in patients above 18 years who were attended by the advanced life support unit (ALSU) and transferred to the emergency department (ED) between April and July 2018.

The study was approved on 9 March 2018, by the Clinical Research Ethics Committee at the Río Hortega University Hospital, and the University Clinic Valladolid (Spain), with registration codes #PI 18-010 & #PI 18-895. All participants had to provide informed consent. The study was carried out with the highest safety standards, protecting the physical integrity and confidentiality of the participants, complying with national and international regulations for studies in human subjects included in the Declaration of Helsinki.

Study Setting and Population

The study was conducted in the city of Valladolid (Spain). The PhEMS provides coverage in the metropolitan area to a population of 449,834 inhabitants, distributed over 7,210 km², with three ALSU, integrated by two paramedics, an emergency nurse and a medical doctor.

The gateway to PhEMS is through the telephone number 112, operating 24 hours a day, 365 days a year. The call is received by a non-health technician. If the reason for the call is to request medical attention, once affiliation and location have been gathered as accurately as possible, the call is immediately transferred to an emergency medical doctor, who determines the seriousness of the situation and sends the most appropriate response for that medical emergency.

Participants in the study were treated and transferred by the ALSU to the two public reference hospitals in the city: Río Hortega University Hospital and the University Clinic of Valladolid. Both hospitals have a wide surgical capacity and intensive care unit (ICU), with the door of entry being the ED.

The criteria for including a patient in the study were having been transferred in ALSU to the reference hospital and not meeting any exclusion criteria, which were: age below 18 years, cardiorespiratory arrest or exitus prior to the arrival of the hospital, pregnancy, psychiatric pathology, diagnosis of end-stage disease (in treatment by palliative care units), time of arrival of ALSU greater than 45 minutes and transfer by other transport vectors or discharge in situ (Figure 1).

Early warning scales inclusion

Since the birth of the Early Warning Score (EWS) and its validation until today, more than 100 scales have been developed on the basis of the original.⁽¹²⁾ These scales are composed of simple parameter systems, multiple parameters or aggregate weighting systems, the latter being the most reliable.^(17,24) For this study, we selected six EWS that can be used in the prehospital setting: Early Warning Score

(EWS), ⁽¹⁴⁾ National Early Warning Score 2 (NEWS 2), ⁽¹³⁾ Modified Early Warning Score (MEWS), ⁽¹⁾ VitalPAC Early Warning Score (VIEWS), ⁽²⁵⁾ Hamilton Early Warning Score (HEWS), ⁽²⁶⁾ and Scottish Early Warning Score (SEWS). ⁽²⁷⁾

We discarded scales that consider the use of age, analytical parameters, diuresis, or that due to their complexity are not agile in their application, such as the Rapid Acute Physiology Score (RAPS), Rapid Emergency Medicine Score (REMS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) or Simplified Acute Physiology Score (SAPS). ⁽²⁸⁾

Data Measures and Analysis

At the time of assistance, demographic variables and those related to the times of healthcare were collected, as well as physiological parameters and clinical observations necessary to complement the EWS. Subsequently, a follow-up of each patient was carried out, analyzing the variables related to the patient's care at the hospital level, considering their final diagnosis and classifying the patients according to the following diagnostic groups: cardiovascular, neurological, respiratory, trauma and injuries due to external agents and other types of pathologies (digestive, endocrine, infectious, genito-urinary, etc.). We also took into account requests for complementary tests or visits to other medical specialists, as well as their final destination in terms of admission into intensive care units or hospitalization and early mortality (less than 48 hours).

For measuring tympanic temperature we used a Braun ThermoScan Pro 6000 (Welch Allyn, Inc. New York, USA) with ExacTemp™ technology. Arterial blood

pressure, heart rate, breathing frequency, rhythm monitoring and oxygen saturation were done with the multiparameter monitor LifePAK® 15 (Physio-Control, Inc. Redmond, WA, USA).

All data was collected and organized in a database designed for that purpose, with double data entry to reduce input errors. Prior to the applying statistical techniques, we checked the database by means of logical tests, range tests (for the detection of extreme values) and for data consistency. Subsequently, we checked for the presence and distribution of the unknown values ("missing") of all variables.

All data were stored in an XLSTAT® BioMED database for Microsoft Excel® (version 14.4.0.), and Statistical Product and Service Solutions (SPSS, version 20.0), with which the subsequent statistical analysis was carried out. A descriptive study of the samples was carried out. Continuous quantitative variables are described as mean \pm standard deviation in case of normal distribution. If the distribution did not follow a normal distribution, data are presented as median and interquartile range, and the Kolgomorov-Smirnov test was used. Qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (%). For comparing means of quantitative variables, we used Student's t test with normally distributed values and the U-Mann-Whitney test if there was no normal distribution. The Chi-square test was used for 2x2 contingency tables and/or proportional contrast to stipulate the association or dependency relationship between qualitative variables if necessary (percentage of squares with expected values less than five, greater than 20%); Fisher's exact test was used.

The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve of each of the scales was calculated in terms of early mortality (less than 48 hours).

We determined the three scores of each scale that offered the highest sensitivity and specificity using the Youden index, calculating in each case: sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio. Finally, we proceeded to compare each of the AUC obtained from all the scales created by nonparametric tests.

In all tests, a confidence level of 95% and a p value of less than 0.05 were considered significant.

Results

From April to July 2018 a total of 349 patients were included in our study, the mean (\pm SD) age was 66 (\pm 17) years, 41.5% of the patients were women. Early mortality before the first 48 hours affected 27 patients (7.7%).

The demands for care were mostly due to medical problems in 298 cases (85.3%), especially problems of cardiovascular origin in 152 cases (43.6%), neurological in 76 (21.8%), respiratory in 35 (10%) and other types of medical pathology in another 35 cases (10%). Trauma (deliberate self-harm is classified under overdose or injury as appropriate) and injury by external agents accounted for 51 cases (14.6%) (Table 1).

All patients underwent a systematized primary evaluation, with statistically significant differences between survivors and non-survivors in respiratory frequency, oxygen saturation, heart rate and Glasgow Coma Scale. Regarding the measures of advanced life support, 14 of 27 deceased patients previously required advanced maneuvers of the airway ($p < 0.001$) (Table 1).

The admission rate was 62.8% (219 patients). In 227 cases (65.1%), the interconsultation with specialists (different from those of the PhEMS or ED) was required, in 134 of them (38.3%) additional special tests were requested: imaging studies (computerized axial tomography and/or ultrasound), lumbar puncture, cultures, endoscopy, etc.), and in 15.4% (54 patients), surgical and/or interventional procedures were necessary.

The mean scores of the EWS showed statistically significant differences between survivors and non-survivors ($p < 0.001$). In the stratification by gender, these differences were maintained in all the scales studied ($p < 0.001$).

All AUC of the EWS obtained statistical significance for the prediction of early mortality (before the first 48 hours) (Figure 2). The EWS that obtained the best AUC were the NEWS2 and the ViEWS, with an AUC of 0.896 (95% CI: 0.82-0.95) and 0.894 (95% CI: 0.82-0.96), respectively (Table 2 shows both scales and their parameters). When comparing both scales, no statistically significant differences were observed ($p=0.919$). The MEWS scale obtained the lowest AUC of 0.848 (95% CI: 0.76-0.93) (Figure 2).

Table 3 shows the three best cut-off points for the different scales in terms of sensitivity and specificity. The NEWS2 and the ViEWS presented the same sensitivity and specificity for scores of more than 8 and a positive likelihood ratio of 3.36 (95% CI: 2.69-4.22) and 3.29 (95% CI: 2.63-4.11), respectively. For scores greater than or equal to 10, the specificity increased to 0.88 (95% CI: 0.84-0.91) in the NEWS2 and 0.87 (95% CI: 0.83-0.90) in the ViEWS with a probability ratio of 7.09 and 6.85, respectively.

Discussion

We present the first prospective study that compares the prognostic performance of different EWS in PhEMS.

Our analysis demonstrated that all scales have a high capacity to predict short-term mortality. Of all the scales evaluated, only the MEWS behaved significantly worse than the rest, so it would not be the best option in the analysis of these patients outside the hospital setting. The other five scales obtained similar AUC, with NEWS2 and ViEWS slightly larger, although without significant differences to the classic EWS, HEWS and SEWS. We consider all of them useful in the analysis of patients in the PhEMS. The NEWS2 has already been validated for prehospital use and is very widespread internationally. Along with its slightly better performance, it may be the most suitable scale if any of them were to be applied in evaluation protocols. ⁽⁶⁾

(12) (23) (29)

Studies such as those of Mosseson et al. ⁽²⁸⁾ and Alam et al. ⁽³⁰⁾ present AUROC similar to the data presented in our study, despite using the EWS in a hospital context (APACHE II and III, SAPS II, MEWS, REMS, Prince of Wales Emergency Department Score: PEDS). In a study developed specifically for the prehospital setting, Silcock et al. ⁽⁶⁾ obtained an AUROC of 0.871 for the validation of the NEWS, a figure slightly lower than that obtained in our analysis but in line with our results. In a recently published systematic review, Patel et al. ⁽³¹⁾ aimed at evaluating the effectiveness and predictive accuracy of different scales in the prehospital setting (NEWS, MEWS, ViEWS, etc.). The review concluded that there was no evidence

that either scale was used in the prehospital setting, and that more prospective studies are required.

In our series, the average score on all scales was much higher among those who died in the first 48 hours, corroborating other analyzes, such as the one carried out for the NEWS by Shaw et al.⁽⁹⁾ We observed that the median score of those patients who died early was 13 points, which confirms that high scores are significantly associated with early mortality and higher scores point to greater severity and mortality.

It is crucial to determine which score on each of the scales should trigger alarms, to initiate hospital pre-alert measures to start care early and ensure continuity of care.^{(32) (33)} The high sensitivity of these systems can lead to labelling of non-critical patients as critical; however, we will avoid the loss or delay in the treatment of critical patients who need therapeutic measures or response to the appearance of serious adverse effects.⁽³⁴⁾ Other studies^{(7) (15) (30) (35)} have established the cut-off point for receiving hospital notice or the need to activate intensive care services within the hospital at 7 points.

A high score in the NEWS2 at the time of initial care means a higher probability of early mortality.^{(22) (36)} It must be borne in mind that the initial situation in which the PhEMS encounter patients makes them present EWS significantly higher than expected. These scores possibly decrease when the patient arrives at the hospital, either by the physiological stabilization of their pathological process or by the stabilization measures implemented by the PhEMS. Hence, we believe it is appropriate to establish a cut-off point of 8 points to determine that patients should

be evacuated in the ALSU and 10 points to give hospital notice. With these scores, specificity is lost but sensitivity is gained.

PhEMS differ in terms of personnel, equipment, operating protocols and activation, so each health system should assess the limiting scores that activate one or the other response. Likewise, those that serve to assess the need for hospital notice due to the high probability of mortality in the first 48 hours of this type of patients.

This study demonstrates that there is an important place for the use of EWS, especially the NEWS2, in the prehospital environment to detect high-risk patients with a high probability of mortality in the first 48 hours. This early detection is an element that can make a difference. Yet we may not forget that no EWS can substitute an objective and structured clinical evaluation, since these scales can underestimate severity in time-dependent pathologies (ictus, sepsis, etc.) or in the presence of concomitant findings (alterations in the ST segment, shock in the compensation phase, etc.).

Limitations

Our study has several limitations. First, the multiplicity of EWS present in the literature: After a deep review, 6 scales were selected for applicability in the prehospital context, validation and use at an international level. The authors are aware that it is a partial selection, but we think that it is very appropriate to the current state of knowledge.

We have used early mortality (in less than 48 hours), a patient-centered result, as the only measure of quality of care. We do not examine the deaths that occurred

outside this time window, either in the hospital setting or in their own homes because these deaths are not attributable to prehospital care.

Finally, our analysis was conducted in a city with a limited sample. It is necessary to perform prospective multicenter studies with adequate power, using the same EWS to facilitate comparison and identify the best EWS for use in a prehospital context.

Conclusions

All the EWS analyzed represent tools that can be used where the patient is, and are therefore ideal in the prehospital context, with a high capacity to discriminate critical patients and the appearance of serious adverse effects and to initiate an appropriate response by qualified personnel.

We currently believe that the NEWS2 can be considered the best scale in the prehospital context, due to its high international implantation, validation in the prehospital environment, simple application and predictive capacity.

References

1. So SN, Ong CW, Wong LY, Chung JYM, Graham CA. Is the Modified Early Warning Score able to enhance clinical observation to detect deteriorating patients earlier in an Accident & Emergency Department? *Australas Emerg Nurs J.* 2015; 18(1): p. 24-32.
2. Lovett PB, Massone RJ, Holmes MN, Hall RV, Lopez BL. Rapid response team activations within 24 hours of admission from the emergency department: an

- innovative approach for performance improvement. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(6): p. 667-672.
3. Bellew SD, Cabrera D, Lohse CM, Bellolio MF. Predicting Early Rapid Response Team Activation in Patients Admitted From the Emergency Department: The PeRRT Score. *Acad Emerg Med.* 2017; 24(2): p. 216-225.
 4. Stoll D, Englund E, Hillborg H, Vedin S, Larsson A. Capillary and venous lactate measurements with a handheld device compared to venous blood-gas analysis for emergency patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26(1): p. 47.
 5. Press GM, Miller SK, Hassan IA, Alade KH, Camp E, Junco DD, et al. Prospective evaluation of prehospital trauma ultrasound during aeromedical transport. *J Emerg Med.* 2014; 47(6): p. 638-645.
 6. Silcock DJ, Corfield AR, Gowens PA, Rooney KD. Validation of the National Early Warning Score in the prehospital setting. *Resuscitation.* 2015; 89: p. 31-5.
 7. Abbott TEF, Cron N, Vaid N, Ip D, Torrance HDT, Emmanuel J. Pre-hospital National Early Warning Score (NEWS) is associated with in-hospital mortality and critical care unit admission: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2018; 27: p. 17-21.
 8. Downey CL, Tahir W, Randell R, Brown JM, Jayne DG. Strengths and limitations of early warning scores: A systematic review and narrative synthesis. *Int J Nurs Stud.* 2017; 76: p. 106-119.

9. Shaw J, Fothergill RT, Clark S, Moore F. Can the prehospital National Early Warning Score identify patients most at risk from subsequent deterioration? *Emerg Med J.* 2017; 34: p. 533-537.
10. Kraaijvanger N, Rijpsma D, Roovers L, van Leeuwen H, Kaasjager K, van den Brand L, et al. Development and validation of an admission prediction tool for emergency departments in the Netherlands. *Emerg Med J.* 2018; 35(8): p. 464-470.
11. Kellett J, Murray A. Should predictive scores based on vital signs be used in the same way as those based on laboratory data? A hypothesis generating retrospective evaluation of in-hospital mortality by four different scoring systems. *Resuscitation.* 2016; 102: p. 94-97.
12. Williams TA, Tohira H, Finn J, Perkins GD, Ho KM. The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting: A systematic review. *Resuscitation.* 2016; 102: p. 35-43.
13. Royal-College-of-Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. Royal-College-of-Physicians , editor. London: RCP; 2017.
14. Gerry S, Birks J, Bonnici T, Watkinson PJ, Kirtley S, Collins GS. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2017; 7: p. e019268.

15. Hoikka M, Länkimäki S, Silfvast T, Ala-Kokko TI. Medical priority dispatch codes-comparison with National Early Warning Score. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24(1): p. 142.
16. Abbott TEF, Torrance HDT, Cron N, Vaid N, Emmanuel J. A single-centre cohort study of National Early Warning Score (NEWS) and near patient testing in acute medical admissions. *Eur J Intern Med.* 2016; 35: p. 78-82.
17. Kievlan DR, Martin-Gill C, Kahn JM, Callaway CW, Yealy DM, Angus DC, et al. External validation of a prehospital risk score for critical illness. *Crit Care.* 2016; 20(1): p. 255.
18. Hoikka M, Silfvast T, Ala-Kokko TI. Does the prehospital National Early Warning Score predict the short-term mortality of unselected emergency patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26(1): p. 48.
19. Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. Early Warning Scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Infect.* 2018; 76(3): p. 241-248.
20. Cetinkaya HB, Koksall O, Sigirli D, Leylek EH, Karasu O. The predictive value of the modified early warning score with rapid lactate level (ViEWS-L) for mortality in patients of age 65 or older visiting the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(8): p. 1253-1257.

21. Badriyah T, Briggs JS, Meredith P, Jarvis SW, Schmidt PE, Featherstone PI, et al. Decision-tree early warning score (DTEWS) validates the design of the National Early Warning Score (NEWS). *Resuscitation*. 2014; 85(3): p. 418-423.
22. Studnek JR, Artho MR, Garner CL, Jones AE. The impact of emergency medical services on the ED care of severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012; 30(1): p. 51-56.
23. Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, et al. An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. *Acad Emerg Med*. 2015; 22(7): p. 868-871.
24. Churpek MM, Yuen TC, Winslow C, Robicsek AA, Meltzer DO, Gibbons RD, et al. Multicenter development and validation of a risk stratification tool for ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(6): p. 649-55.
25. Opio MO, Nansubuga G, Kellett J. Validation of the VitalPAC™ Early Warning Score (ViEWS) in acutely ill medical patients attending a resource-poor hospital in sub-Saharan Africa. *Resuscitation*. 2013; 84(6): p. 343-346.
26. Skitch S, Tam B, Xu M, McInnis L, Vu A, Fox-Robichaud A. Examining the utility of the Hamilton early warning scores (HEWS) at triage: Retrospective pilot study in a Canadian emergency department. *CJEM*. 2018; 20(2): p. 266-274.
27. Patterson C, Maclean F, Bell C, Mukherjee E, Bryan L, Woodcock T, et al. Early warning systems in the UK: variation in content and implementation strategy has implications for a NHS early warning system. *Clin Med*. 2011; 11(5): p. 424-427.

28. Moseson EM, Zhuo H, Chu J, Stein JC, Matthay MA, Kangelaris KN, et al. Intensive care unit scoring systems outperform emergency department scoring systems for mortality prediction in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Intensive Care*. 2014; 2: p. 40.
29. Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, van de Ven PM, Jansma EP, Nanayakkara PWB. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation*. 2014; 85(5): p. 587-594.
30. Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MHH, et al. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation*. 2015; 90: p. 111-115.
31. Patel R, Nugawela MD, Edwards HB, Richards A, Le Roux H, Pullyblank A, et al. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings? A systematic review. *Resuscitation*. 2018; 132: p. 101-111.
32. Nannan Panday RS, Minderhoud TC, Alam N, Nanayakkara PWB. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017; 45: p. 20-31.
33. Xu M, Tam B, Thabane L, Fox-Robichaud A. A protocol for developing early warning score models from vital signs data in hospitals using ensembles of decision trees. *BMJ Open*. 2015; 5(9): p. e0086.

34. Ludikhuizen J, Borgert M, Binnekade J, Subbe C, Dongelmans D, Goossens A. Standardized measurement of the Modified Early Warning Score results in enhanced implementation of a Rapid Response System: a quasi-experimental study. *Resuscitation*. 2014; 85(5): p. 676-682.
35. Bilben B, Grandal L, Søvik S. National Early Warning Score (NEWS) as an emergency department predictor of disease severity and 90-day survival in the acutely dyspneic patient - a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: p. 80.
36. Smith MEB, Chiovaro JC, O'Neil M, Kansagara D, Quiñones AR, Freeman M, et al. Early warning system scores for clinical deterioration in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(9): p. 1454-1465.
37. García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, Julián-Jiménez A, Llopis F, Martínez-Ortiz-de-Zárate M, Arranz-Nieto MJ, et al. Modelo de riesgo a 30 días en los pacientes ancianos con infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica atendidos en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2018; 30(4): p. 241-246.
38. García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez C, Piñera-Salmerón P, Marín I, et al. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA. *Emergencias*. 2017; 29(2): p. 81-86.
39. Sion J, Jaechol Y, Jae BL, Youngho J, Taeoh J, Boyoung P. Predictive value of the National Early Warning Score–Lactate for mortality and the need for critical care

among general emergency department patients. *Journal of Critical Care*. 2016; 36: p. 60-68.

40. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J, Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM) – does it leverage any advantage in clinical decision making?. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017; 54(7-8): p. 471-494.

41. Lee D, Cho I, Lee S, Min Y, Min J, Kim S. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 88: p. 143-149.

42. Chertoff J, Chisum M, Simmons L, King B, Walker M, Lascano J. Prognostic Utility of Lactate Clearance After Twenty-Four to Forty-Eight Hours of Early Goal Directed Therapy in the Management of Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 191: p. A4006.

43. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine*. 2015; 41(10): p. 1862-1863.

44. Porath JD, Meka AP, Morrow C, Iyengar R, Shtull-Leber E, Fagerlin A, et al. Patient Preferences for Diagnostic Testing in the Emergency Department: A Crosssectional Study. *Academic Emergency Medicine*. 2018; 25(6): p. 627-633.

45. Calvo-Rodríguez R, Gallardo-Valverde JM, Montero-Pérez FJ, Baena-Delgado E, Jiménez-Murillo L. Utilidad de los biomarcadores en el manejo del dolor abdominal. *Emergencias*. 2016; 28: p. 185-192.
46. Stoll D, Englund E, Hillborg H, Vedin S, Larsson A. Capillary and venous lactate measurements with a handheld device compared to venous blood-gas analysis for emergency patients. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2018; 26(47): p. 2-5.
47. Lewis CT, Naumann DN, Crombie N, Midwinter MJ. Prehospital point-of-care lactate following trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81(4): p. 748-755.
48. Mullen M, Cerri G, Murray R, Talbot A, Sanseverino A, McCahill P, et al. Use of Point- of-Care Lactate in the Prehospital Aeromedical Environment. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2014; 29(2): p. 200-203.
49. Wengenmayer T, Duerschmied D, Graf E, Chiabudini M, C B, Mühlischlegel S, et al. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;; p. 2488.
50. Zhang Z, Xu X. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2014; 42(9): p. 2118-2125.

51. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): p. 2335-2344.

52. Léguillier T, Jouffroy R, Boisson M, Boussaroque A, Chenevier-Gobeaux C, Chaabouni T, et al. Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. *Clinical Biochemistry.* 2018; 55: p. 9-14.

53. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2015; 33(2): p. 167-172.

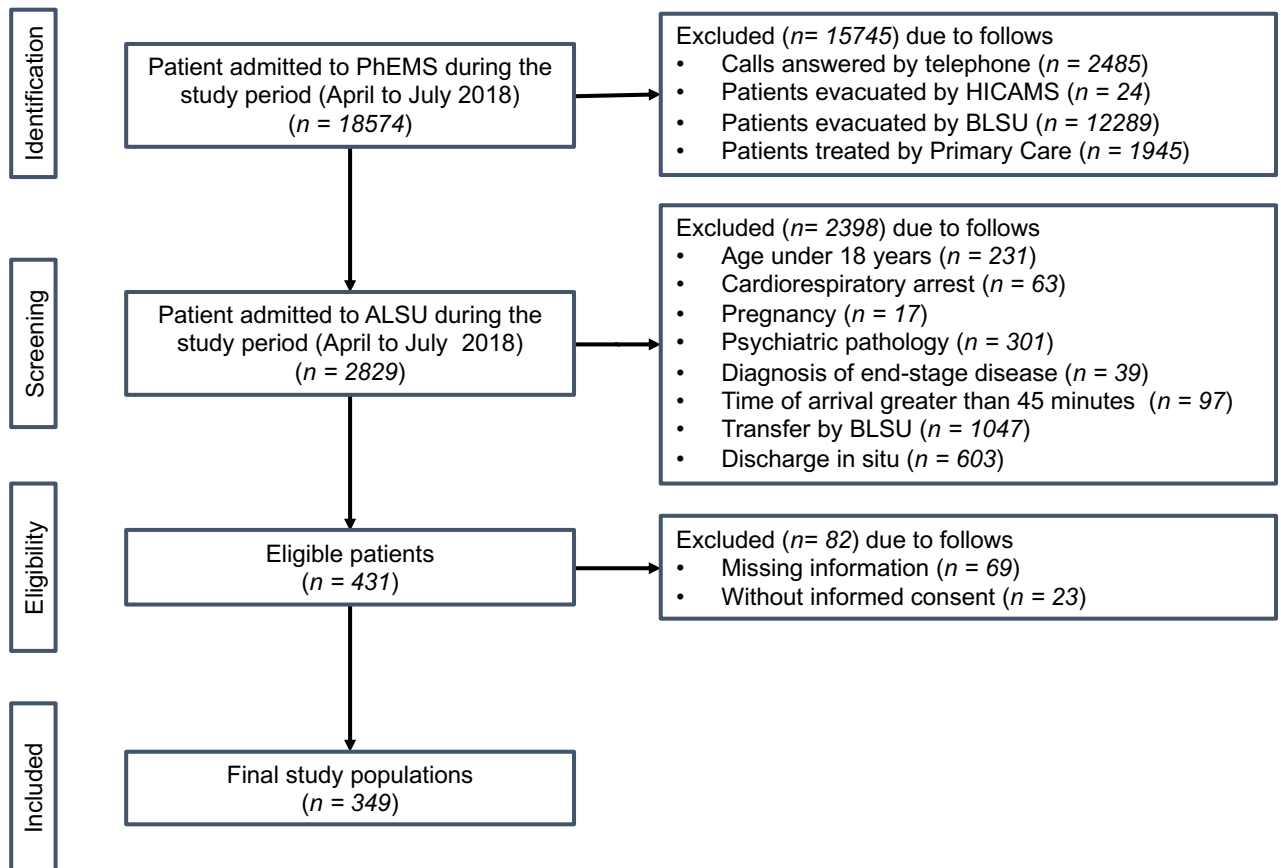
54. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE.* 2017; 373(23): p. 2235-2244.

55. Walchok JG, Pirralo RG, Furmanek D, Lutz M, Shope C, Giles B, et al. Paramedic- Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A Stepwise Approach. *PREHOSPITAL EMERGENCY CARE.* 2017; 21(3): p. 291-300.

56. Patel R, Nugawela MD, Edwards HB, Richards A, Roux HL, Pullyblank A, et al. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings? A systematic review. *Resuscitation.* 2018; 132: p. 101-111.

Tables and figures

Figure 1. Flow chart enrolled patients.



PhEMS: Prehospital Emergency Medical Services; HICAMS: Helicopter Intensive

Care Advanced Medical Service; ALSU: Advanced Life Support Unit; BLSU: Basic

Life Support Unit

Tabla 1. General characteristics of the patients. Mortality data refer to early mortality rate (≤ 48 hours)

| | Total | Survivors | Non-survivors | P-value |
|--|-------------|-------------|---------------|---------|
| Number [<i>n</i> (%)] | 349 (100) | 322 (92.3) | 27 (7.7) | <0.001 |
| Gender | | | | |
| Male [<i>n</i> (%)] | 204 (58.5) | 185 (90.7) | 19 (9.3) | <0.001 |
| Female [<i>n</i> (%)] | 145 (41.5) | 137 (94.5) | 8 (5.5) | <0.001 |
| Age (years old) [Mean (\pm SD)] | | | | |
| Male | 66.4 (17.1) | 65.5 (17.1) | 77.4 (12.6) | 0.002 |
| Female | 65.1 (16.5) | 63.8 (16.4) | 78.1 (10.2) | 0.001 |
| Female | 68.2 (17.7) | 67.7 (17.7) | 80.5 (17.9) | <0.001 |
| Isochronous (minutes) [Mean (\pm SD)] | | | | |
| Arrival time | 11 (5) | 11 (5) | 12 (6) | 0.302 |
| Support time | 30 (10) | 30 (10) | 33 (13) | 0.238 |
| Transfer time | 11 (7) | 10 (7) | 13 (8) | 0.073 |
| Initial evaluation [Mean (\pm SD)] | | | | |
| Breathing rate (bpm) | 21.5 (8.8) | 21.1 (8.3) | 26.2 (12.9) | 0.028 |
| Oxygen saturation (%) | 92.9 (9.7) | 93.9 (8.3) | 80.4 (13.3) | <0.001 |
| Heart rate (hpm) | 90.9 (30.9) | 90.4 (30.8) | 97.4 (31.5) | 0.048 |

| | | | | |
|--|--------------|--------------|------------|------------|
| | | | 125.1 | |
| SBP (mmHg) | 137.8 (32.5) | 138.9 (31.1) | (45.1) | 0.075 |
| Tympanic temperature (°C) | 36.3 (0.9) | 36.3 (0.8) | 36.1 (1.1) | 0.230 |
| GCS (3-15 points) | 13.7 (2.8) | 14.1 (2.3) | 9.9 (4.9) | <0.00 1 |
| Prehospital support [<i>n</i> (%)] | | | | |
| Supplemental oxygen | 84 (24.1) | 73 (22.7) | 11 (40.7) | 0.035 |
| Advanced airway support | 30 (8.9) | 17 (5.3) | 13 (48.1) | <0.00 1 |
| Intravenous medication | 289 (82.8) | 262 (82.6) | 23 (85.2) | 0.734 |
| Pacemaker or cardioversion | 21 (6.1) | 17 (5.3) | 4 (14.8) | 0.046 |
| Prehospital diagnostic [<i>n</i> (%)] | | | | |
| Cardiac pathology | 152 (43.4) | 138 (42.9) | 14 (51.9) | <0.00 1 |
| Neurological pathology | 76 (21.8) | 71 (22.1) | 5 (18.5) | <0.00 1 |
| Respiratory pathology | 35 (10.1) | 30 (9.3) | 5 (18.5) | <0.00 1 |
| Injuries and external agents | 51 (14.6) | 49 (15.1) | 2 (7.4) | <0.00 1 |
| Other pathology | 35 (10.1) | 34 (10.6) | 1 (3.7) | <0.00 1 |
| Hospital department [<i>n</i> (%)] | | | | |
| ED/hospitalization | 219 (62.8) | 192 (59.6) | 27 (100) | <0.00 1 |

| | | | | |
|---|-----------|------------|-----------|--------|
| ICU | 77 (22.1) | 60 (18.6) | 17 (63.1) | <0.001 |
| Hospitalization days [Median (25th–75th percentile)] | 2 (0-7) | 2 (0-7.25) | 1 (0-1) | 0.003 |

SD: standard deviation; SBP: Systolic blood pressure; GCS: Glasgow Coma Scale;

ED: Emergency Department; ICU: Intensive Care Unit;

Tabla 2. VitalPAC Early Warning Score and National Early Warning Score 2 (value chart)

| ViEWS | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------------|------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pulse (hpm) | | ≤ 40 | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥131 |
| BR (bpm) | ≤8 | | 9-11 | 11-20 | | 21-24 | ≥25 |
| T (°C) | ≤35 | | 35.1-36 | 36.1-38 | | 38.1-39 | ≥39.1 |
| SBP (mmHg) | ≤90 | 91-100 | 101-110 | 111-249 | ≥249 | | |
| SpO ₂ (%) | ≤84 | 85-89 | 90-94 | ≥95 | | | |
| Air oxygen | | | | Air | | | Oxygen |
| AVPU (scale) | | | | A | | | V, P, U |
| NEWS2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Pulse (bpm) | ≤ 40 | | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥131 |
| BR (bpm) | ≤8 | | 9-11 | 12-20 | | 21-24 | ≥25 |
| T (°C) | ≤35 | | 35.1-36 | 36.1-38 | 38.1-39 | ≥39.1 | |
| SBP (mmHg) | ≤90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | | | ≥220 |
| SpO ₂ (%) | ≤91 | 92-93 | 94-95 | ≥96 | | | |
| Scale 1 | | | | | | | |
| SpO ₂ (%) | ≤83 | 84-85 | 86-87 | 88-92 | 93-94 | 95-96 | ≥97 |
| Scale 2* | | | | ≥93 air | Oxygen | Oxygen | Oxygen |
| Air oxygen | | Oxygen | | Air | | | |
| AVPU (scale) | | | | A | | | V, P, U |

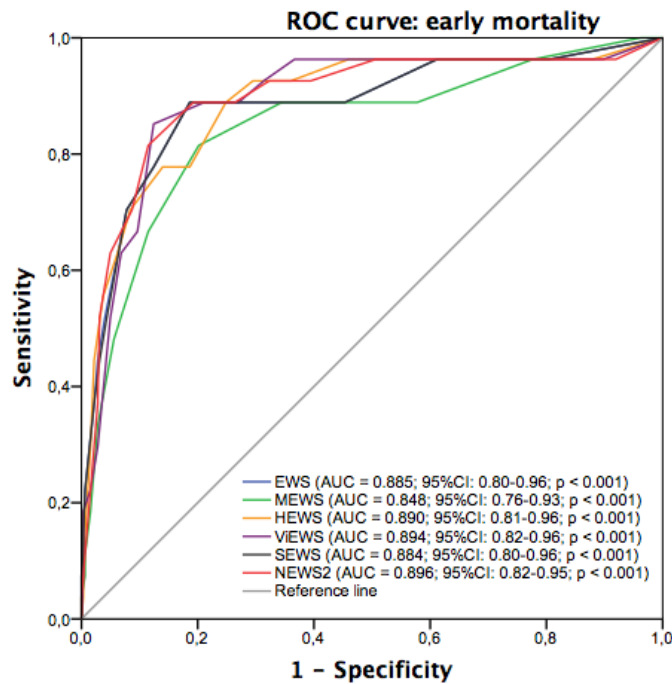
SBP: Systolic blood pressure; BR: Breathing rate; SpO₂: Oxygen saturation;

AVPU: alert, verbal, pain, unresponsive; T: temperature; ViEWS: VitalPAC Early

Warning Score; NEWS2: National Early Warning Score-2

*In patients with hypercapnic respiratory insufficiency, scale 2 should be used to
weight the oxygen saturation score

Figure 2. Diagnostic performance curves and areas under the curve with 95% confidence intervals for the different scales. Analysis of early mortality. Comparison of the different AUROC of the EWS with statistical significance (p-value)



| | MEWS | HEWS | ViEWS | SEWS | NEWS2 |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| EWS | 0.022 | 0.709 | 0.533 | 0.968 | 0.468 |
| MEWS | | 0.008 | 0.004 | 0.024 | 0.003 |
| HEWS | | | 0.802 | 0.679 | 0.725 |
| ViEWS | | | | 0.507 | 0.919 |
| SEWS | | | | | 0.444 |

EWS: Early Warning Score; MEWS: Modified Early Warning Score; HEWS: Hamilton Early Warning

Score; ViEWS: VitalPAC Early Warning Score; SEWS: Scottish Early Warning Score; NEWS2:

National Early Warning Score-2

Table 3. Cut-off points of sensitivity and specificity combined with best score

(Youden test) for the different scales analyzed.

| <i>Cut-offs</i> | <i>Se %</i> | <i>Sp %</i> | <i>PPV</i> | <i>NPV</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> | |
|-----------------|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| <i>(points)</i> | [95% CI] | [95% CI] | [95% CI] | [95% CI] | [95% CI] | [95% CI] | |
| EWS | 5* | 0.88 (0.70-0.96) | 0.81 (0.76-0.85) | 0.28 (0.20-0.39) | 0.98 (0.96-0.99) | 4.77 (3.66-6.21) | 0.13 (0.05-0.40) |
| | 6 | 0.77 (0.58-0.89) | 0.87 (0.83-0.90) | 0.34 (0.23-0.47) | 0.97 (0.95-0.99) | 6.26 (4.40-8.91) | 0.25 (0.12-0.52) |
| | 7 | 0.70 (0.51-0.84) | 0.92 (0.88-0.94) | 0.43 (0.29-0.57) | 0.97 (0.94-0.98) | 9.06 (5.78-14.20) | 0.32 (0.18-0.58) |
| MEWS | 5* | 0.81 (0.62-0.92) | 0.79 (0.75-0.83) | 0.25 (0.17-0.35) | 0.98 (0.95-0.99) | 4.03 (3.04-5.35) | 0.23 (0.10-0.52) |
| | 6 | 0.66 (0.47-0.81) | 0.88 (0.84-0.91) | 0.32 (0.21-0.45) | 0.96 (0.94-0.98) | 5.80 (3.87-8.69) | 0.37 (0.22-0.65) |
| | 7 | 0.48 (0.30-0.66) | 0.94 (0.91-0.96) | 0.41 (0.26-0.59) | 0.95 (0.92-0.97) | 8.61 (4.75-15.63) | 0.54 (0.38-0.80) |
| HEWS | 6 | 0.92 (0.75-0.98) | 0.70 (0.65-0.75) | 0.20 (0.14-0.28) | 0.99 (0.96-0.99) | 3.13 (2.57-3.83) | 0.10 (0.03-0.40) |
| | 7* | 0.88 (0.70-0.96) | 0.75 (0.70-0.79) | 0.23 (0.16-0.32) | 0.98 (0.96-0.99) | 3.57 (2.84-4.51) | 0.14 (0.05-0.43) |
| | 8 | 0.77 (0.58-0.89) | 0.81 (0.76-0.85) | 0.25 (0.17-0.36) | 0.97 (0.95-0.99) | 4.17 (3.08-5.66) | 0.27 (0.13-0.56) |
| ViEWS | 8 | 0.88 (0.70-0.96) | 0.73 (0.67-0.77) | 0.21 (0.15-0.30) | 0.98 (0.96-0.99) | 3.29 (2.63-4.11) | 0.15 (0.05-0.45) |
| | 9 | 0.88 | 0.78 | 0.26 | 0.98 | 4.20 | 0.14 |

| | | | | | | | |
|-------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | | (0,70-0,96) | (0,74-0,83) | (0,18-0,35) | (0,96-0,99) | (3,28-5,40) | (0,05-0,41) |
| | 10* | 0,85 | 0,87 | 0,36 | 0,98 | 6,85 | 0,16 |
| | | (0,66-0,94) | (0,83-0,90) | (0,25-0,48) | (0,96-0,99) | (4,93-9,54) | (0,07-0,42) |
| | 5* | 0,88 | 0,81 | 0,28 | 0,98 | 4,77 | 0,13 |
| | | (0,70-0,96) | (0,76-0,85) | (0,20-0,39) | (0,96-0,99) | (3,66-6,21) | (0,05-0,40) |
| | 6 | 0,77 | 0,87 | 0,34 | 0,97 | 6,26 | 0,25 |
| SEWS | | (0,58-0,89) | (0,83-0,90) | (0,23-0,47) | (0,95-0,99) | (4,40-8,91) | (0,12-0,52) |
| | 7 | 0,70 | 0,92 | 0,43 | 0,97 | 9,06 | 0,32 |
| | | (0,51-0,84) | (0,88-0,94) | (0,29-0,57) | (0,94-0,98) | (5,78-14,20) | (0,18-0,58) |
| | 8 | 0,88 | 0,73 | 0,22 | 0,98 | 3,36 | 0,15 |
| | | (0,70-0,96) | (0,68-0,78) | (0,15-0,30) | (0,96-0,99) | (2,69-4,22) | (0,05-0,44) |
| | 9 | 0,88 | 0,80 | 0,27 | 0,98 | 4,61 | 0,13 |
| NEWS2 | | (0,70-0,96) | (0,76-0,84) | (0,19-0,38) | (0,96-0,99) | (3,56-5,99) | (0,05-0,40) |
| | 10* | 0,81 | 0,88 | 0,37 | 0,98 | 7,09 | 0,20 |
| | | (0,62-0,92) | (0,84-0,91) | (0,26-0,50) | (0,96-0,99) | (4,98-10,09) | (0,09-0,46) |

CI: confidence interval; Se: Sensitivity; Sp: Specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR: Likelihood ratio; EWS: Early Warning score; MEWS: Modified Early Warning Score; HEWS: Hamilton Early Warning Score; ViEWS: VitalPAC Early Warning Score; SEWS: Scottish Early Warning Score; NEWS2: National Early Warning Score-2

*Maximum (sensitivity + specificity -1)

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

Este trabajo es el primero que se centra en investigar de forma global la utilidad de las escalas de gravedad y biomarcadores como el ácido láctico o el aclaramiento del ácido láctico (DLA) en el campo de las urgencias extrahospitalarias y hospitalarias. Nuestros resultados confirman que el uso de estas herramientas puede ser de gran ayuda en la valoración inicial del paciente agudo desde un punto de vista de las emergencias.

La identificación del paciente con peor pronóstico en los primeros momentos de la asistencia sanitaria debe ser una estrategia clave en el manejo precoz de estos pacientes (60). Dentro del proceso asistencial habitual que se lleva a cabo en los sistemas de emergencias, el sanitario se centra en los síntomas y signos del paciente (61), el hecho de apoyar esta asistencia con biomarcadores y escalas que aborden al paciente de forma sistemática puede ser muy útil para identificar de forma más efectiva la gravedad del paciente (62). El grupo de pacientes que hemos analizado presenta una alta tasa de ingresos hospitalarios y una elevada morbi-mortalidad, por lo que establecer desde el inicio unas estrategias claras de transporte sanitario, medidas diagnósticas o terapéuticas puede ser fundamental en la evolución del paciente.

En el ámbito extrahospitalario se analizó la utilidad de 5 escalas de riesgo extendidas a nivel mundial (EWS, NEWS2, ViEWS, HEWS, SEWS, MEWS) (63) (64) (65) (38) (66), valorando su capacidad predictiva de mortalidad a 48 horas. Ya es conocido que estas escalas funcionan y son capaces de identificar deterioro incluso 6-8 horas antes de que produzca el evento adverso y se ha demostrado su utilidad entre las patologías tiempo dependientes (67). Nuestro trabajo ha confirmado lo hallado con anterioridad y demuestra que la capacidad de discriminación de todas las escalas analizadas es muy elevada, cualquiera de ellas presenta un ABC que se puede considerar como excelente. En una revisión sistemática llevada a cabo por Patel et al (68) no observaron diferencias en la efectividad de estas escalas. Sin embargo, en nuestro trabajo si se ha observado que la escalas MEWS, aún con un buen resultado en términos del ABC obtenido, presenta unos resultados significativamente peores que el resto, siendo las escalas NEWS2 y ViEWS las que presentan un mejor ABC.

La escala NEWS2 también ha sido analizada en cuanto a su capacidad predictiva de mortalidad a 7 y 30 días en otro de los artículos que presentamos observándose resultados similares en cuanto al ABC para la mortalidad a 2 días pero con un descenso progresivo en su capacidad de predicción a 7 y 30 días (69)

(68), en todo caso esta ABC se mantiene en ambos casos como excelente, por lo que esta sería una escala que podría usarse también para valorar a los pacientes de forma más consistente en periodos de tiempo algo más prolongados.

Otro factor importante es conocer a partir de que puntuación podemos establecer la gravedad de los pacientes. Cada escala determina diferentes puntuaciones por lo que es difícil la comparación entre ellas (70) (71) (72). Centrándonos en el NEWS2 observamos que la puntuación que se ha establecido por otros trabajos para determinar a un paciente como crítico es de 7 puntos (73), en nuestro caso la puntuación que presenta una mejor sensibilidad y especificidad conjunta es de 10 puntos, pero si bajamos a 8 puntos la sensibilidad sube de forma considerable. Aumentar la sensibilidad en estos sistemas de puntuación puede hacer que aumente el número de falsos positivos, pero esto se hace para evitar la pérdida de pacientes críticos que de la otra manera podrían pasar como no críticos y retrasar el diagnóstico y terapéutica adecuada (74). Lo que si se observa es que la puntuación mediana de los pacientes que fallecen en las primeras 48 horas es significativamente mayor que los supervivientes y la puntuación de 8 puntos corrobora con obtenido por otros autores en trabajos previos (75). Siguiendo esta línea, creemos que puede ser apropiado establecer un punto de corte de 8 puntos

en las escalas NEWS2 para realizar un traslado hospitalario independientemente de la razón que motive el traslado y una puntuación de 10 puntos para realizar una alerta hospitalaria ante el riesgo de mortalidad precoz (<48 horas) que supone que un paciente presenta estas puntuaciones en esta primera atención extrahospitalaria. En todo caso, cada sistema de emergencias en función de sus características, debería evaluar sus puntajes limitantes, así como la escala que usan para la valoración de los pacientes.

En este trabajo también presentamos la valoración de escalas de gravedad en el entorno de las urgencias hospitalarias y como pueden comportarse usándolas en la población analizada. Se han estudiado las escalas qSOFA y SOFA cuyo uso se ha extendido en la valoración del paciente séptico y su interés se ha ido acrecentado en los últimos años (76).

Los resultados en la valoración pronóstica a 2 y 30 días nos muestran que la escala SOFA tiene una excelente capacidad para discriminar la mortalidad de los pacientes tanto a corto plazo (48 horas) como a medio plazo (30 días) y muy superior a la escala qSOFA. El interés de esta comparación radica en que se ha establecido un estudio en el que se comparan estas escalas no sólo entre la población con patología infecciosa sino también en la no infecciosa.

Los resultados que se han obtenido son mejores que lo observado por otros autores (77), en otros artículos el ABC que han observado entre población general que acude al SUH para la predicción de la mortalidad hospitalaria se sitúa entre 0,73-0,75, creemos que las diferencias se basan en que nuestros pacientes provienen de una muestra de pacientes trasladados por el servicio de emergencias con una probabilidad de mortalidad previa seguramente más elevada que la que presenta la población global que acude a los SUH.

Es evidente que la escala qSOFA como se ha comentado se comporta de forma peor que la escala SOFA tanto a 2 como a 30 días (77) (76). La escala qSOFA sólo valora 3 sencillos parámetros como es el nivel de conciencia, la tensión arterial sistólica y la frecuencia respiratoria, mientras que la escala SOFA introduce diferentes parámetros que valoran el fallo orgánico establecido esto hace que parece que la valoración que hace el SOFA de los pacientes es mayor que la realizada por el qSOFA y establece por tanto una mayor capacidad de predicción (77) (79). Sin embargo, el hecho que el qSOFA sea tan sencillo de realizar con una capacidad predictiva de riesgo deterioro temprano muy efectiva, algo mejor entre los pacientes con sospecha de infección que entre los que no la tienen, pero en todo caso el ABC observado es muy aceptable (46). Por tanto, esto la convierte en una

escala que podría introducirse por su simpleza y efectividad en los sistemas de triaje hospitalarios. Se podría establecer que un paciente que llega a un SUH y presenta una puntuación de 2 o más puntos en la escala qSOFA independientemente de si es infeccioso o no ya presenta un nivel de riesgo considerable.

La escala SOFA como ya se ha comentado es más compleja requiriendo para su cálculo un entorno claramente hospitalario (80). La escala se comporta de forma similar entre la población infecciosa como no infecciosa tanto a corto plazo (48 horas) como a medio plazo (30 días), hay que recordar que esta escala no se diseñó para valorar a los pacientes infecciosos, sino que su diseño partió de la necesidad de obtener una escala con pocos parámetros capaz de determinar de una forma objetiva el deterioro orgánico de las personas.

El uso de la escala SOFA puede ayudar al profesional de los SUH para valorar de forma adecuada la disfunción orgánica, la puntuación en la que se ha establecido un deterioro orgánico de forma más extendida han sido 2 puntos o bien una variación de 2 puntos sobre la puntuación basal. Nuestros datos indican que en función de si la valoración la hacemos a corto o medio plazo y de si la patología que valoramos es infecciosa o no podemos variar la puntuación con mejor sensibilidad y especificidad conjunta. La única puntuación que coincide con los 2 puntos

establecidos en otros artículos es la valoración de los pacientes infecciosos a 30 días que establece una sensibilidad excelente. Es difícil por tanto establecer puntuaciones estándar ante la variabilidad existente, pero parece claro que puntuaciones del SOFA por encima de 2-3 puntos podríamos establecer que existe un nivel de riesgo que va aumentando en función de puntuaciones más elevadas.

Esta escala permite además realizar un seguimiento del paciente y conocer de esta manera su evolución de forma objetiva durante la hospitalización, variaciones de 2 o más puntos se ha asociado con un peor pronóstico y no solo entre la patología infecciosa (7,24) sino también entre las patologías no infecciosas.

(23)

En los últimos años existe un gran interés en el uso de biomarcadores cuyo uso se ha extendido en diferentes campos de la medicina, hasta hace pocos años su uso estaba restringido a los servicios hospitalarios por la baja disponibilidad en el entorno extrahospitalario si bien con el desarrollo de los sistemas portátiles de medición analítica han revolucionado la práctica clínica extrahospitalaria ya que su disponibilidad cada vez está más extendida (81). Esto ha hecho que mejoren los diagnósticos y permita descartar o confirmar diagnósticos y lo que es más

importante el poder establecer tratamientos cada vez más precisos sobre todo en determinadas patologías tiempo dependientes.

El AL constituye un biomarcador que ya desde hace muchos años se conoce su importancia (82). En condiciones fisiológicas normales el AL mantiene una línea constante de producción y consumo por lo que sus niveles son estables. Así una hiperlactacidemia marca un estrés celular lo que conlleva una acumulación de AL como residuo ante una obtención anómala de energía (46) (83). Por tanto, una elevación de AL puede considerarse un marcador inespecífico e indirecto de hipoxemia tisular.

Se sabe desde hace tiempo que una elevación del AL a nivel hospitalaria es un marcador independiente de gravedad y cifras elevadas se asocian de forma constante con un incremento independiente de la mortalidad por cualquier causa (84). Desde hace años este parámetro es usado en el ámbito de las urgencias hospitalarias o unidades de críticos para conocer que pacientes requieren una rápida intervención y en los últimos años ha adquirido mucha importancia en la valoración de los pacientes infectados convirtiéndose en el momento actual en uno de los criterios diagnósticos de shock séptico (85) (83).

Con nuestros resultados se observa que la utilización de este parámetro podría extenderse a todos los pacientes agudos en las unidades de emergencias extrahospitalarias en las que su medida de forma rutinaria puede proporcionar una gran ayuda para la toma de decisiones.

Se ha observado que los valores del AL prehospitalario (ALP) en el primer momento de la atención tienen una elevada capacidad de predicción de mortalidad y son capaces de identificar de forma adecuada los pacientes con mayor gravedad tanto a 2, 7 o 30 días (86) (87), aunque, su capacidad pronóstica desciende cuando ampliamos el espacio temporal. Se observa también que, comparado con la capacidad predictiva de los valores de AL hospitalario (ALH), los ALP presentan unas cifras ligeramente inferiores y algo más bajas. Por lo tanto, una elevación del ALP en un paciente atendido fuera del hospital habría que plantearse al margen de otros datos clínicos que su situación puede ser crítica y este dato no debería pasar desapercibida en la valoración inicial.

El nivel de ALP que hemos encontrado como referencia para poder establecer un punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad conjunta se sitúa entre el 4,9 mmol/L para la valoración de mortalidad a los 2 días y 4,25 mmol/L para la valoración de mortalidad a 30 días (88) (89).

En el análisis de su capacidad predictiva en función de diferentes agrupaciones patológicas, se comprueba que la mediana del ALP se mantiene significativamente elevado tanto en la patología cardíaca, neurológica, respiratoria y traumática o por agentes externos, mientras que agrupando el resto de otras patologías esta asociación no se mantiene (90). En otros estudios que han evaluado los valores obtenidos para el diagnóstico de patologías específicas como la sepsis o el trauma grave, han obtenido valores algo más bajos que los descritos por nosotros, situándose estos valores entre el 3,2 y 3,8 mmol/L (55) (91) (92). Por tanto, es difícil asumir a partir de que valor del ALP podemos establecer un punto de gravedad del paciente, esto varía en función de la patología y del espacio temporal que queramos evaluar, aunque parece que para evaluar la mortalidad a menos de 48 horas los valores serán mayores, cercanos a 5 mmol/L y para valorar la mortalidad a 30 días estos podrían bajar a 4 mmol/L (93) (90) (94). En todo caso si lo que queremos es tener gran seguridad para excluir a los pacientes graves en nuestros resultados se observa que un resultado del ALP por debajo de 2 mmol/L tiene una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo del 100% (86) (95).

Otro de los conceptos que hemos analizado y estudiado en este trabajo es el concepto de aclaramiento del ALP a la llegada al hospital. El concepto de

aclaramiento de AL fue introducido por primera vez por Vincent et al. (96) y se ha utilizado para valorar la efectividad de los tratamientos que realizan entre los pacientes graves en diferentes entornos y contextos clínicos comprobándose su utilidad. El estudio que planteamos es el primero que investiga este aclaramiento en menos de una hora desde la llegada de los pacientes al hospital. Hemos observado que la medición del DLA puede ser una herramienta rápida y fácil para poder establecer tanto el estado inicial y el pronóstico a corto plazo del paciente crítico trasladado por el sistema de emergencias extrahospitalarias con la determinación del ALP y el ALH y calculando el aclaramiento de AL.

Se ha comprobado que una normalización del ALH en relación con el ALP se ha asociado con un mejor riesgo de muerte prematura. Diferentes autores han establecido que el aclaramiento relativo de ácido láctico es un excelente predictor del riesgo de mortalidad temprana, por delante de la alteración de los signos vitales (25). Se ha descrito que una disminución del AL se ha asociado con una mayor supervivencia y una buena respuesta al tratamiento (24) (84) (93).

Específicamente en los servicios de urgencias se ha comprobado que una disminución en los niveles de AL se asocia con una supervivencia más prolongada. (27,28), otros estudios han analizado este concepto tras 6, 12 o 24 horas de la

primera determinación, con resultados consistentes y similares a los nuestros que se realizaron tras la primera hora de la primera determinación, es decir de forma mucho más precoz que lo analizado hasta el momento.

Se ha evaluado también el punto de corte relativo con respecto al aclaramiento relativo, este se ha situado por diferentes autores en un 10%, y se ha observado que una disminución menor del 10% de AL a 6, 24 y 48 horas es un factor independiente relacionado con la mortalidad. Entre los pacientes críticos se ha estudiado que los pacientes ingresados en la UCI con un aclaramiento de AL del 10% respecto al valor inicial a las 6 horas requirieron menos soporte ventilatorio, y menos estancia hospitalaria. (34).

Nuestros resultados completan lo observado en el análisis aislado del ALP, así un aclaramiento del ALP tomado en menos de una hora de más de un 10% completan el estudio inicial y único de una sola determinación. Este trabajo avala que la primera determinación de ALP debería completarse con otra medición hospitalaria a la llegada el paciente en la primera hora. Cuando un paciente no presenta un aclaramiento de AL mayor del 10% o bien no presenta un AL por debajo de 2 mmol/L debe hacernos pensar que se debe aplicar mayor intensidad en cuanto al tratamiento de reanimación que estamos realizando.

En nuestro estudio hemos realizado también un análisis de los datos derivados de combinar el valor predictivo de las escalas de alerta temprana categorizadas con los valores de ALP de una cohorte de pacientes. En la combinación del NEWS2 y el ALP hemos creado la escala preNEWS2-L en la que se suman de forma agregada la puntuación que se obtiene en la escala NEWS2 y el valor del AL obtenido en el primer contacto con el paciente en el ámbito de las emergencias médicas.

La escala creada (preNEWS2-L) tiene una capacidad levemente superior para pronosticar la mortalidad precoz (48 horas) que el uso aislado del NEWS2 y significativamente mejor que el ALP pero su efectividad desciende en la predicción a 7 y 30 días, muy posiblemente al igual que lo observado en el resto de escalas analizadas en este estudio como el SOFA y el qSOFA debido a que a partir de la llegada del paciente al SUH se ponen en marcha una serie de medidas como la instauración de tratamiento y la posibilidad de disponer medidas de soporte vital avanzado.

En estudios previos en los que se ha analizado el NEWS junto el AL (NEWS-L) pero en el ámbito de las urgencias hospitalarias se ha observado que la capacidad de predicción a 2 días llega a al 0,96 y desciende al 0,94 a los 7 días y a

0,87 a los 30 días, con una metodología algo diferente se confirman nuestros hallazgos y se observa que la combinación de la escala y el valor del AL mejora el uso aislado de ambas (69). Otros autores han estudiado y verificado la capacidad pronóstica de otras escalas como el ViEWS en combinación con el AL para la valoración de la mortalidad hospitalaria en mayores de 65 años o en pacientes con traumatismo cerrado (71) (97).

Con estos datos cada sistema de emergencias podría instaurar y valorar la puesta en marcha de alguno del sistema de evaluación analizado, así como la obtención sistemática del ALP en la primera atención de los pacientes atendidos por los sistemas de emergencias médicas. Pero en todo caso no debemos olvidar que ningún EWS o parámetro bioquímico puede sustituir una evaluación clínica objetiva y estructurada del paciente, ya que estas escalas pueden subestimar la gravedad en patologías dependientes del tiempo (ictus, sepsis, etc.) o en presencia de otros hallazgos que puedan hacernos pensar en la gravedad de los pacientes.

LIMITACIONES

A la hora de estructurar el estudio se tuvieron en cuenta una serie de debilidades, en gran medida, de difícil corrección. Al ser un periodo largo de estudio, los cambios en la práctica clínica podrían haber influido en los resultados.

El estudio está sujeto a un sesgo de duración. No se estableció un protocolo específico para normalizar los intervalos de extracción de las muestras o cuantificar los niveles de ácido láctico, es decir, los tiempos entre las extracciones y el tiempo hasta la interpretación de los resultados. Este factor es de difícil control y podría verse retrasado por múltiples causas, muchas inherentes a la propia actividad médica. Se puede producir una sobre estimación de los resultados a favor del cribado y confundir los resultados.

Se ha utilizado la mortalidad temprana en menos de 48 horas como variable principal, sin embargo, no se ha examinado la mortalidad fuera de esta ventana de tiempo, por lo que estas muertes no pueden ser atribuibles a la atención extrahospitalaria.

Por último, nuestro análisis, aunque se realizó de forma multicéntrica tiene una muestra limitada, por lo que sería necesario validar nuestros hallazgos en

entornos diferentes al nuestro para poder extrapolar los datos a otros sistemas sanitarios de salud.

Otra limitación es que no se midieron las causas de mortalidad ni se ajustó en el análisis los pacientes con orden de limitación del esfuerzo terapéutico.

La gran cantidad de EWS presentes en estudios previos hace que sea complejo elegir una u otra escala, sin embargo, tras una revisión en profundidad, se seleccionaron tan solo seis escalas de alerta temprana, si bien parece que, el NEWS2 es el que en estos momentos tiene una mayor sensibilidad y aplicabilidad en la asistencia extrahospitalaria y su uso a nivel internacional. Se trata de un sesgo de selección parcial, que creemos, no es suficiente para que influya en los resultados. El sesgo de selección aparece nuevamente, ya que los pacientes previamente enfermos con alteración evidente de los signos clínicos pueden dar lugar a una respuesta modificada en el tratamiento. Pero, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de eliminación > 10% y el grupo de eliminación < 10%, lo que parece que la muestra pudiera tener estar afectada por una gravedad previa al momento de la extracción del ácido láctico.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.

Dentro de la continuidad investigadora la línea de trabajo iniciada va a encaminada a la creación de una escala de gravedad propia. Para su constitución hay que ampliar el trabajo de investigación para ponderar los items con mayor sensibilidad y especificidad que permitan la detección del paciente potencialmente crítico, reduciendo la subjetividad del “ojo clínico” que puede estar afectado por múltiples factores externos, y que permita un uso fácil, pero, sin perder potencia, en la atención extrahospitalaria.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. Las escalas de gravedad analizadas en el ámbito extrahospitalario, así como, el ácido láctico prehospitalario son herramientas útiles para la valoración pronóstica de los pacientes atendidos y trasladados por las unidades de emergencias extrahospitalarias.
2. De las escalas de riesgo analizadas se observa que todas ellas tienen una gran capacidad predictiva de mortalidad a 2 días. Siendo la escala NEWS2 y la escala VIEWS las que mejor ABC presentaban.
3. De todas las escalas analizadas la única que presentaba un ABC significativamente peor que el resto de las escalas estudiadas fue el MEWS.
4. El ácido láctico prehospitalario tiene una buena capacidad predictiva de mortalidad a 2, 7 y 30 días. Aunque esta capacidad desciende con el paso de los días.
5. La escala generada por la combinación de la escala NEWS2 y el ácido láctico prehospitalario supera ligeramente al NEWS2 y de forma estadísticamente significativa al ácido láctico prehospitalario por separado en su capacidad de predicción a 2 días de los pacientes estudiados.

6. Un aclaramiento de ácido láctico prehospitalario de un 10% se asocia con un resigo de muerte a corto plazo.
7. La puntuación de la escala SOFA tiene una excelente capacidad para discriminar el riesgo del paciente tanto a los 2 como a los 30 días y, es significativamente mejor, que la presentada por la puntuación qSOFA entre los pacientes trasladados por el sistema de emergencias al servicio de urgencias hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kouwenhoven W, Jude J, Knickerbocker G. Closed chest cardiac massage. JAMA. 1960; 173: 1064-1067.
2. Evans A. Frank Pantridge. BMJ. 2005; 330(7494): 793.
3. Especializada DGdASSdA. Plan funcional de la sección de urgencias del servicio de cuidados críticos y urgencias: Gestión Sanitaria. [Internet] [Citado el 20 de abril del 2022]. Available from: http://www.epes.es/wp-content/uploads/Plan_Func_Urgencias_SCCU.pdf
4. Guerra J, Aguilera M, Alfaro M, Crespo B, Custodi J, Ichaso M, et al. Atención Primaria en el INSALUD: Diecisiete años de experiencia. INSALUD. 2002. [Internet] [Citado el 20 de abril del 2022] Available from: <https://ingesa.sanidad.gob.es/en/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/inter-net/docs/ap17.pdf>
5. García A, Gonzalez Diego R, Varga del Hoyo R, Gonzalez Hernando S, Garcia Martinez M, Bailo Castilla P. La satisfacción laboral de los profesionales como pieza clave en la calidad asistencial. Metas de enfermería. 2020; 23: 7-16.

6. Sanderson M, Chikhani M, Blyth E. Predicting 30-day mortality in patients with sepsis: an exploratory analysis of process of care and patient characteristics. *J Intensive Care Soc.* 2018; 19: 299-304.
7. Baig M, Shahzad H, Hussain E. Validating a point of care lactate meter in adult patients with sepsis presenting to the emergency department of a tertiary care hospital of a low- to middle-income country. *World J Emerg Med.* 2017; 8: 184-189.
8. Jouffroy R, Léguillier T, Gilbert B, Toourtier J, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Pre-Hospital Lactatemia Predicts 30-days Mortality in Patients with Septic Shock-Preliminary Results from the LAPHSUS Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9: 3290.
9. Iserson K, Moskop J. Triage in Medicine, Part I: Concept, history, and types. *Ann Emerg Med.* 2007; 49: 275-281.
10. Hernández H. Empleo del triaje. *Rev Cub Med Mil.* 2013; 42: 472-483.
11. Vicente A, Muñoz S, Pardo T, Yáñez F. Triage in situ extrahospitalario. *Semergen.* 2011;37: 195-198.
12. Brooker E. Desarrollo de un Protocolo Nacional para la Clasificación de las Víctimas en Masa. *Prehospital Emergency Care.* 2011; 4: 81-83.

13. Moskop J, Iserson K, Moskop J. Triage in Medicine, Part I: Concept, History, and Types. *Ann Emerg Med*. Triage in Medicine, Part II: Underlying values and principles. *Ann Emerg Med*. 2007; 49: 282-287.
14. Benito López C, Constante Pérez P, Gómez Barranco V, Felipe Carreras E, Cristóbal Sangüesa J, Leal Campillo P. Triage hospitalario y extrahospitalario. *Rev Sanit Investig* [Internet]. 2021 Oct 9; Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/triaje-hospitalario-yextrahospitalario/>
15. Romero Pareja R, Castro Delgado R, Turégano Fuentes F, Thissard-Vasallo I, Sanz Rosa D, Arcos González P. Prehospital triage for mass casualty incidents using the META method for early surgical assessment: retrospective validation of a hospital trauma registry. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020; 46: 425-433.
16. Buist M, Bernard S, Nguyen T, Moore G, Anderson J. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation*. 2004; 62: 137-141.

17. Martín M, Centeno J, Román B, da Cruz J, Rodríguez B, López J. Sistema de alarmas para la detección de los pacientes en riesgo. Repercusión clínica y asistencial. *Med Inten.* 2014; 38: 395-397.
18. Abbott T, Cron N, Vaid N, Ip D, Torrance H. Pre- hospital National Early Warning Score (NEWS) is associated with in-hospital mortality and critical care unit admission: A cohort study. *Ann Med Surg.* 2018; 27: 17-21.
19. Holanda M, Domínguez M, Ots E, Lorda M, Castellanos A, Ortiz F. EICS (Extended Intensive Care Service): Looking outside the ICU. *Medicina Intensiva.* 2011; 35: 349-353.
20. McGaughey J, Alderdice F, Fowler R, Kapila A, Mayhew A, Moutray M. Outreach and EarlyWarning Systems (EWS) for the prevention of Intensive Care admission and death of critically ill adult patients on general hospital wards (Review). *Cochrane Database Syst. Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: 18.
22. García Gigorro R, De la Cruz Vigo F, Andrés Esteban E, Chacón Alves S, Morales Varas G, Sánchez Izquierdo J, et al. Impact on patient outcome of emergency department length of stay prior to ICU admission. *Med Intensiva.* 2017;41: 201-208.

23. Jones D, DeVita M, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med.* 2011; 365:139-146.
24. Department of Health and NHS Modernisation Agency: *The National Outreach Report 2003.* London: Department of Health; 2003.
25. Hanney S, Kuruvilla S, Soper B, Mays N. Who needs what from a national health research system: Lessons from reforms to the English Department of Health's R&D system. *Health Research Policy and Systems.* 2010; 8:11.
26. Smith G, Prytherch D, Schmidt P, Featherstone P. A review, and performance evaluation, of single-parameter "track and trigger" systems. *Resuscitation.* 2008; 79: 11-21.
27. Stafseth S, Gronbeck S, Lien T, Randen I, Lerdal A. The experiences of nurses implementing the Modified Early Warning Score and a 24-hour on-call Mobile Intensive Care Nurse: An exploratory study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015; 34: 25-33.
28. Royal College of Physician. Acute medical care. The right person, in the right setting – first time: how does practice match the report recommendations? *Clin Med.* 2009;9: 553-556.

29. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001; 94: 521-526.
30. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012. [Internet] [Citado el 20 de abril del 2022] Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/32/download>
31. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94: 521-526.
32. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017. [Internet] [Citado el 20 de abril del 2022] Available from <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
33. Ludikhuize J, Smorenburg S, de Rooij S, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the Modified Early Warning Score. *J Crit Care*. 2012;27: 424.e7-13.
34. Duncan K, McMullan C, Mills B. Early warning systems: the next level of rapid response. *Nursing*. 2012; 42: 38-44.

35. So S, Ong C, Wong L, Chung J, Graham C. Is the Modified Early Warning Score able to enhance clinical observation to detect deteriorating patients earlier in an Accident & Emergency Department? *Australas Emerg Nurs J.* 2015; 18: 24-32.
36. Hammond N, Spooner A, Barnett A, Corley A, Brown P, Fraser J. The effect of implementing a modified early warning scoring (MEWS) system on the adequacy of vital sign documentation. *Aust Crit Care.* 2013; 26: 18-22.
37. Yu M, Huang B, Liu P, Wang A, Ding W, Zhai Y. Detection of deteriorating patients after Whipple surgery by a modified early warning score (MEWS). *Ann Transl Med.* 2019; 7: 574.
38. Skitch S, Tam B, Xu M, McInnis L, Vu A, Fox-Robichaud A. Examining the utility of the Hamilton early warning scores (HEWS) at triage: retrospective pilot study in a Canadian emergency department. *CJEM.* 2018; 20: 266-274.
39. Su Y, Ju M, Xie R, Yu S, Zheng J, Ma G, et al. Prognostic Accuracy of Early Warning Scores for Clinical Deterioration in Patients With COVID-19. *Frontiers in medicine.* 2021; 7: 624255.

40. Churpek M, Yuen T, Edelson D. Risk stratification of hospitalized patients on the wards. *Chest*. 2013;143: 1758-1765.
41. Elguea P, Hernández C, Ramírez L, García N, López C, Gómez B. Efectividad del equipo de respuesta rápida en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2017; 15: 181-188.
42. Martínez Segura E, Lleixa Fortuno M, Salvado Usach T, Sola Miravete E, Adell Lleixa M, Chanovas Borrás M. Competence of triage nurses in hospital emergency departments. *Emergencias*. 2017; 29: 173-177.
43. Shankar Hari M, Phillips G, Levy M. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 775-787.
44. Singer A, Ng J, Thode H, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients with and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med*. 2017;69: 475-479.
45. Gavelli F, Castello L, Avanzi G. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2021;16: 1649-1661.

46. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016;315: 762-774.
47. Redondo A, Varela M, Álvarez J, Oliva J, López R, Ramos C, Eiros J. Valoración de escalas de gravedad en pacientes incluidos en un código sepsis en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31: 316-322.
48. Kankaanpää M, Raitakari M, Muukkonen L, Gustafsson S, Heitto M, Palomäki A, et al. Use of point-of-care testing and early assessment model reduce length of ambulatory patients in an emergency department. *Scandinavian Journal of trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016; 24: 125.
49. Jarvis P, Davies T, Mitchel I, Baker M. Does rapid assessment shorten the amount of time patients spend in the emergency department? *Br J Hosp Med*. 2014; 75: 648-651.
50. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine

- (EBLM)—does it leverage any advantage in clinical decision making? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017; 54: 471-494.
51. Apple F, Fantz C, Collinson P. Implementation of High-Sensitivity and Point-of-Care Cardiac Troponin Assays into Practice: Some Different Thoughts. *Clin Chem.* 2021;67: 70-78.
52. Quinn A, Dixon D, Meenan B. Barriers to hospital-based clinical adoption of point-of-care testing (POCT): A systematic narrative review. *Rev Clin Lab Sci.* 2016; 53: 1-12.
53. Alter D. Point-of-Care Testing for the Emergency Department Patient: Quantity and Quality of the Available Evidence. *Arch Pathol Lab Med.* 2021; 145: 308-319.
54. Drain P, Hyle E, Noubary F, Freedberg K, Wilson D, Bishai W, Rodríguez W, Bassett I. Diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2014;14: 239-249.
55. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304-377.

56. Leguillier T, Jouffroy R, Boisson M, Boussaroque A, Chenevier-Gobeaux C, Chaabouni T. Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. *Clin Biochem.* 2018; 55: 9-14.
57. Pundir C, Narwal V, Batra B. Determination of lactic acid with special emphasis on biosensing methods: a review. *Biosens Bioelectron.* 2016; 86: 777-790.
58. Charoentanyarak S, Sawunyavisuth B, Deepai S, Sawanyawisuth K. A Point-of-Care Serum Lactate Level and Mortality in Adult Sepsis Patients: A Community Hospital Setting. *Journal of Primary Care & Community Health.* 2021;12: 1-5.
59. Jouffroy R, Tourtier J, Debaty G, Bounes V, Gueye-Ngalgou P, Vivien B. Contribution of the Pre-Hospital Blood Lactate Level in the Pre-Hospital Orientation of Septic Shock: The LAPHSUS Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48: 58-61.
60. Reay G, Norris J, Nowell L, Hayden A, Yokom K, Lang E, Lazarenko G, Abraham J. Transition in Care from EMS Providers to Emergency Department Nurses: A Systematic Review. *Prehosp. Emerg Care.* 2020;24: 421-433.

61. Lee S, Kim D, Kim T, Kang C, Lee S, Jeong J, Kim S, Park Y, Lim D. Emergency Department Triage Early Warning Score (TREWS) predicts in-hospital mortality in the emergency department. *Am J Emerg.* 2020; 38: 203-210.
62. Martín F, López R, Villamor M, del Pozo C, Delgado M, Caballero C, Priego V, Martín J, Mayo A, Sánchez I, Pastor G. The Prognostic Value of Prehospital Blood Lactate Levels to Predict Early Mortality in Acute Cardiovascular Disease. *Shock.* 2020;53: 164-170.
63. Hoikka M, Länkimäki S, Silfvast T, Ala-Kokko T. Medical priority dispatch codes-comparison with National Early Warning Score. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24: 142.
64. So S, Ong C, Wong L, Chung J, Graham C. Is the Modified Early Warning Score able to enhance clinical observation to detect deteriorating patients earlier in an Accident and Emergency Department? *Australas Emerg Nurs J.* 2015;18: 24-32.
65. Opió M, Nansubuga G, Kellett J. Validation of the VitalPAC™ Early Warning Score (ViEWS) in acutely ill medical patients attending a resource-poor hospital in sub-Saharan Africa. *Resuscitation.* 2013; 84: 743-746.

66. Patterson C, Maclean F, Bell C, Mukherjee E, Bryan L, Woodcock T, Bell D. Early warning systems in the UK: variation in content and implementation strategy has implications for a NHS early warning system. *Clin Med*. 2011;11: 424-427.
67. Abbott T, Torrance H, Cron N, Vaid N, Emmanuel J. A single-centre cohort study of National Early Warning Score (NEWS) and near patient testing in acute medical admissions. *Eur J Intern Med*. 2016; 35: 78-82.
68. Patel R, Nugawela M, Edwards H, Richards A, Le Roux H, Pullyblank A. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings? A systematic review. *Resuscitation*. 2018; 132: 101-111.
69. Jo S, Yoon J, Lee B, Jin Y, Jeong T, Park B. Predictive value of the National Early Warning Score-Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. *J Crit Care*. 2016; 36: 60-68.
70. Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. Early warning scores do not accurately predict mortality in sepsis: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Infect*. 2018; 76: 241-248.
71. Cetinkaya H, Koksall O, Sigirli D, Leylek E, Karasu O. The predictive value of the modified early warning score with rapid lactate level (ViEWS-L) for

- mortality in patients of age 65 or older visiting the emergency department.
Intern Emerg Med. 2017;12: 1253-1257.
72. Badriyah T, Briggs J, Meredith P, Jarvis S, Schmidt P, Featherstone P, Prytherch P, Smith G. Decision-tree early warning score (DTEWS) validates the design of the National Early Warning Score (NEWS). Resuscitation. 2014; 85: 418-423.
73. Alam N, Hobbelink E, Van Tienhoven A, Van de Ven P, Jansma E, Nanayakkara P. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. Resuscitation. 2014; 85: 587-594.
74. Alam N, Vegting I, Houben E, Van Berkel B, Vaughan L, Kramer M. Resuscitation. 2015; 90: 111-115.
75. Nannan Panday R, Minderhoud T, Alam N, Nanayakkara P. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): a narrative review. Eur J Intern Med. 2017; 45: 20-31.
76. Falsetti L, Martino M, Zaccone V, Viticchi G, Raponi A, Moroncini G, Fioranelli A, di Pentima C, Martini A, Nitti C, Salvi A, Burattini M, Tarquinio N. SOFA and qSOFA usefulness for in-hospital death prediction of elderly patients

- admitted for suspected infection in internal medicine. *Infection*. 2020;48: 879-887.
77. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar M, Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk. J Emerg Med*. 2016; 16: 146-150.
78. Zhou H, Lan T, Guo S. Stratified and prognostic value of admission lactate and severity scores in patients with community-acquired pneumonia in emergency department. *Medicine*. 2019; 98: e17479.
79. De Grooth H, Geenen I, Girbes A, Vincent J, Parienti J, Straaten HV. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit. Care*. 2017; 21: 1-9.
80. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand. J. Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27: 98.
81. Park Y, Kim D, Kim S, Kim T, Kang C, Lee S, Jeong J, Lee S, Lim D. Serum lactate upon emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in an unselected population. *PLoS One*. 2018; 13: e0190519.

82. Li K, Wu H, Pan F, Chen L, Feng C, Liu Y, et al. A Machine Learning-Based Model to Predict Acute Traumatic Coagulopathy in Trauma Patients upon Emergency Hospitalization. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26: 1076029619897827.
83. Saugel B, Trepte C, Heckel K, Wagner J, Reuter D. Hemodynamic management of septic shock: is it time for “individual goal-directed hemodynamic therapy” and for specifically targeting the microcirculation? *Shock.* 2015;43: 522-529.
84. Gu W, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2015;41: 1862–1863.
85. Innocenti F, Gori A, Giusti B, Tozzi C, Donnini C, Meo F, Giacomelli I, Ralli M, Sereni A, Sticchi E, Zari M, Caldi F, Tassinari I, Zanobetti M, Marcucci R, Pini R. Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2019;14: 459-466.
86. Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients

- with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10: e0145181.
87. Soliman H, Vincent J. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. 2010; 65: 176-181.
88. Chebl R, Tamim H, Dagher G, Sadat M, Al Enezi F, Arabi Y. Serum Lactate as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Intensive Care Patients. *J. Intensive Care Med*. 2020;35: 1257-1264.
89. Singer A, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode H, Shapiro N. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med*. 2014; 21: 853-857.
90. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42: 2118-2125.
91. Seymour C, Gesten F, Prescott H, Friedrich M, Iwashyna T, Phillips G, Lemeshow S, Osborn T, Terry K, Levy M. Time to Treatment and Mortality

- during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;
376: 2235-2244.
92. Walchok J, Pirralo R, Furmanek D, Lutz M, Shope C, Giles B, Gue G, Dix A.
Paramedic-initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital
Arrival: A Stepwise Approach. *Prehosp Emerg Care.* 2017; 21: 291-300.
93. Dezman Z, Comer A, Smith G, Hu P, Mackenzie C, Scalea T, Hirshon J.
Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance. *Am J
Emerg Med.* 2018; 36: 2005-2009.
94. Cheung R, Hoffman R, Vlahov D, Manini A. Prognostic utility of initial lactate
in patients with acute drug overdose: a validation cohort. *Annals of Emerge
of Meidicine.* 2018;76: 16-23.
95. Ryoo S, Lee J, Lee Y, Lee J, Lim K, Huh J, Hong S, Lim C, Koh Y, Kim W.
Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in
PatientsWith Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med.* 2018; 46:
e489-e495.
96. Vincent J, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute J, Kahn R. Serial lactate
determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983;11: 449–451.

97. Jo S, Lee J, Jin Y, Jeong T, Yoon J, Jun Y, Park B. Modified early warning score with rapid lactate level in critically ill medical patients: the ViEWS-L score. *Emerg Med J.* 2013;30: 123-129.
98. Lambden S, Laterre P, Levy M, François B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit. Care.* 2019;23: 374.
99. Serafim R, Gomes J, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153: 646-655.

